Ursula Waldherr

„COMPRESSED AIR“ - EIN NEUER PARAMETER ZUR NICHT-INVASIVEN MESSUNG DER BRONCHIALOBSTRUKTION BEI MEERSCHWEINCHEN

Diss. München
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544309_0016

Aus der Kinderpoliklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. H. Spieß

"COMPRESSED AIR" - EIN NEUER PARAMETER ZUR NICHT-INVASIVEN MESSUNG DER BRONCHIALOBSTRUKTION BEI MEERSCHWEINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ursula Waldherr
aus Furth
1983

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Spieß

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1983

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

G L I E D E R U N G

I. Einleitung

II. Material und Methodik
1. Material
1.1. Tiere
1.2. Pharmaka
1.3. Geräte

2. Methodik
2.1. Versuchsvorbereitung
2.1.1. Schaffung konstanter Bedingungen
2.1.2. Eichung
2.1.3. Befestigung des Versuchstieres in der Kammer

2.2. Inhalation
2.2.1. Verschiedene Inhaliermethoden
2.2.2. Dauer der Inhalierschritte

2.3. Messungen

2.4. Auswertung
2.4.1. Kurven des Registriergerätes
2.4.2. XY-Schreiberschleifen

2.5. Experimentelles Protokoll

2.6. Pharmakologische Studien
2.6.1. ET_4YA
2.6.2. ET_3YA
2.6.3. MK 447
2.6.4. Antihistaminika

2.7. Statistik

III. Ergebnisse

3.1. Kontrolle von Methodik und Auswertung
3.1.1. Dichtigkeit
3.1.2. Vergleich mit Histamin und Trachealkanülierung
3.1.3. Berechnung der Bronchialobstruktion mit dem Parameter "spezif. Luftwegleitfähigkeit (GAW)"
3.1.4. Berechnung der Bronchialobstruktion mit dem Parameter "Kompressionsvolumen"
3.1.5. Varianz der Meßwerte

3.2. Testung der Substanzen und Parametervergleich
3.2.1. ET_4YA
3.2.2. ET_3YA
3.2.3. MK 447
3.2.4. H_1- gegen H_1H_2-Rezeptorenantagonismus

3.3. Analyse der XY-Schreiber-Kurve
3.3.1. Inspiratorischer Stridor
3.3.2. Exspiratorischer Stridor

IV. Diskussion

4.1. Bisherige Lungenfunktionsmessungen an Versuchstieren
4.1.1. Überlaufmethode
4.1.2. Ganzkörperplethysmographie mit Trachealkanülierung
4.1.3. Plethysmographie mit Pleurakatheter
4.1.4. Ganzkörperplethysmographie mit zwei Kammern
4.1.5. Ganzkörperplethysmographie mit Berechnung des Kompressionsvolumens

4.2. Vorteile und Schwierigkeiten der neuen Methodik
4.2.1. Wahl des Versuchstieres
4.2.2. Vorteile der Methodik
4.2.3. Mögliche Fehlerquelle
4.2.4. Vorteile der Auswertung

4.3. Lungenfunktionsmeßmethoden beim Menschen
4.3.1. Spirometrie
4.3.2. Pneumotachographie
4.3.3. Ganzkörperplethysmographie
4.3.4. Closing volume
4.3.5. Maximale exspiratorische Flow-Volumen-Kurve

4.4. Pharmakologische Ergebnisse
4.4.1. Prostaglandinkatabolismus
4.4.2. ETYA gegen Kontrolle
4.4.3. MK 447 gegen Kontrolle
4.4.4. H_1- gegen H_1H_2-Antagonismus

V. Zusammenfassung

I. EINLEITUNG

Zur Erforschung der Pathophysiologie des Asthma bronchiale und seiner pharmakologischen Beeinflußbarkeit sind Tierversuche unverzichtbar. Neben Hunden und Affen (32,33) werden besonders Ratten und Meerschweinchen auf ihre anaphylaktische Reaktion nach Kontakt mit Inhalationsallergenen hin untersucht. Trotz einiger Einwände (33) bleibt das Meerschweinchen ein wichtiges Versuchstier in der Asthmaforschung.

Es wurden schon verschiedene Methoden entwickelt, um in vitro und in vivo die Bronchialobstruktion zu messen, so zum Beispiel die Überlaufmethode (4,23), die Ganzkörperplethysmographie mit Trachealkanülierung (12,22) oder mit Pleurakatheter (2), oder die Ganzkörperplethysmographie mit zwei getrennten Kammern (19). Für die meisten Experimente sind invasive Eingriffe am Versuchstier erforderlich, die eine vollständige Narkose, eventuell mit künstlicher Beatmung, notwendig machen.

Wir haben eine Methode entwickelt, die es erlaubt, die Lungenfunktion des Versuchstieres bei physiologischer Atmung, ohne vorherige Eingriffe zu messen. Eine Narkotisierung oder Sedierung des Versuchstieres ist nicht erforderlich. Die Testungen können beliebig oft und kontinuierlich über einen Zeitraum von Stunden hinweg vorgenommen werden. Der Parameter des intrapulmonalen Kompressionsvolumens erscheint uns am empfindlichsten zur Messung der bronchialen Obstruktion bei Anaphylaxie der Meerschweinchen (5).

II. M A T E R I A L U N D M E T H O D I K

1. Material

1.1. Tiere

Weiße Pirbright Meerschweinchen, Gewicht 2oo - 25o g, erhielten wir von Ivanovas, Kißlegg (Allgäu). Sie wurden mit Ovalbumin (Sigma, Grad III) sensibilisiert, je 1oo mg intraperitoneal und subkutan. Nach drei Wochen Inkubationszeit erfolgte die inhalative Testung über zwei Wochen. Die Tiere hatten dann ein durchschnittliches Gewicht von 4oo g.

1.2. Pharmaka

Ovalbumin (Sigma, Grad III), Clemastin (Sandoz, H_1-Antagonist) und Cimetidin (Smith & Kline, H_2-Antagonist) waren aus dem Handel erhältlich.

MK 447 (Sharpe & Dohme, 2-aminomethyl 4-t-butyl-6-iodophenol, Radikalfänger), ET_3YA und ET_4YA (Unilever Research, eicosatriynoic acid und eicosatetraynoic acid, Lipoxygenase- und Zyklooxygenasehemmer des Arachidonsäurekatabolismus) wurden uns freundlicherweise von den Herstellern zur Verfügung gestellt.

1.3. Geräte

Meß- und Registriergerät (2 Verstärker, 1 Differentiator, 1 Dreikanalschreiber) von Fa. Hellige, BRD, "Recomed"
XY-Schreiber von Fa. Hewlett Packard, USA, xy-recorder 7o45 A
Druckabnehmer von Swemor, Schweden, Typ SP 2o6o, o - 6 Torr
Ultraschallvernebler von Heyer USE 77, Verneblerleistung 3,5 ml/min.

Für die Messungen verwandten wir einen Ganzkörperplethysmographen, der von Gordon und Pistorius (17,17) mit einigen Veränderungen nach einem Modell von Johanson und Pierce entwickelt wurde (19). Abbildung 1 und 2 zeigen den schematischen Aufbau und das Originalgerät.

Der Plethysmograph besteht aus zwei getrennten Kammern aus Plexiglas, einer Kopf- und einer Körperkammer. Beide Kammern sind zylinderförmig mit einem Volumen von je 3 Litern. Sie werden mit Hilfe einer Verschlußkopplung verbunden. Diese besteht aus einem Plexiglasring, der über die Nahtstelle der beiden Kammern gestülpt wird. Zwei Rundschnurdichtungen an der Innenseite des Rings gewährleisten eine nach außen hin luftdichte Verbindung.

Im Inneren werden beide Kammern durch eine Manschette voneinander getrennt. Diese steckt im vorderen Ende der Körperkammer und ist mit einer Öffnung versehen, die groß genug ist, um die Schnauze des Tieres bequem passieren zu lassen. Befindet sich der Schädel des Tieres in der Manschette, wird diese mit Wasser gefüllt und aufgepumpt (Abb.3).

Anlage 1: Schematische Darstellung des Prüfstands mit Druckkammern, Einbaumbe- und Abgasleitungen sowie Messstellen

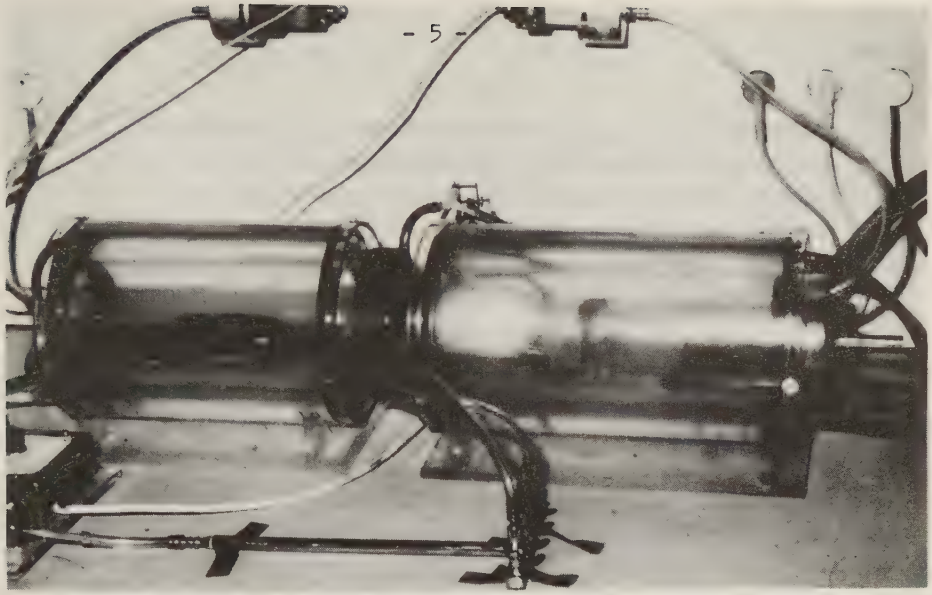

Abb.2: Zweikammriger Ganzkörperplethysmograph.
In der Körperkammer befindet sich ein Versuchstier.

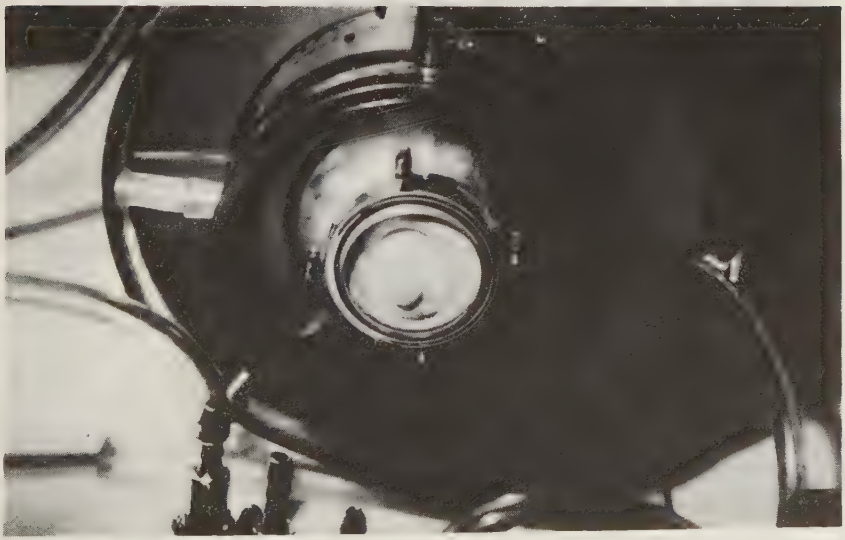

Abb.3: Die Wassermanschette ist mit einem Druck von 1 kPa um den Schädel des Meerschweinchens aufgepumpt.

Der Druck in der Manschette wird über ein parallel geschaltetes Manometer reguliert und konstant auf 1 kPa ≈ 1o cm H_2O gehalten. Die wassergefüllte Manschette kann sich exakt dem Tierschädel anpassen, ohne den Hals einzuschnüren oder die Atmung des Tieres zu beeinträchtigen. Der Schädel des Tieres wird vor Versuchsbeginn mit Vaseline eingefettet, sodaß sich die Manschette luftdicht anlegen kann.

Für die Messungen wird das Versuchstier in einem Plexiglasschlitten mit einer Vorrichtung befestigt, die einem Freßgitter ähnelt. (Abb.4) Wenn es sich ganz in dem zylinderförmigen Schlitten befindet, werden rechts und links hinter seinem Schädel zwei Metallstäbe durch den Schlitten gesteckt. Diese verhindern, daß sich das Tier während der Messungen nach vorne oder hinten bewegt.

Abb.4: Das Bild zeigt ein Meerschweinchen, das sich im Schlitten befindet. Zu beachten sind die Haltestäbe hinter dem Schädel des Tieres.

Die Abdichtung der Kammern nach außen und der Manschette erfolgt durch Rundschnurdichtungen, die vor Inbetriebnahme des Gerätes mit Graphitschmiere eingerieben werden.

2. Methodik

2.1. Versuchsvorbereitung

2.1.1. Schaffung konstanter Bedingungen

In unseren Experimenten setzen wir Druckveränderungen in den Kammern nach der Formel:

$$p \cdot V = c$$

Volumenveränderungen gleich. Diese Formel gilt jedoch nur bei konstanten Gasbedingungen. Deshalb sind die beiden Kammern von einem Wassermantel umgeben, der ständig auf 30°C erwärmt ist.

In beiden Kammern befinden sich nasse Schwämme, sodaß eine relative Luftfeuchtigkeit von annähernd 100 % erreicht wird. So wird verhindert, daß sich die Gasbedingungen in den Kammern während der Messungen verändern, wenn das Tier in die Kopfkammer atmet.

Wenn sich das Versuchstier in der Körperkammer befindet, muß das verdrängte Luftvolumen ausgeglichen werden. Der Verschlußdeckel der Körperkammer ist an einem Stab verschiebbar, damit ein konstantes Volumen in beiden Kammern eingestellt werden kann. Die Volumenverdrängung des Tierkörpers errechnet sich aus der Gleichung:

Verdrängung (ml) = Körpergewicht (g)/ 1,14

2.1.2. Eichung

Unter der Voraussetzung, daß in beiden Kammern gleiche Gasbedingungen herrschen, können Volumenveränderungen in den Kammern aus Druckschwankungen abgeleitet werden. Kopf- und Körperkammer sind über starre Polyäthylenschläuche an je einen empfindlichen Druckabnehmer angeschlossen. Diese wiederum sind über zwei Verstärker und einen Differentiator mit einem Dreikanalschreiber und einem XY-Schreiber verbunden. (Abb.5)

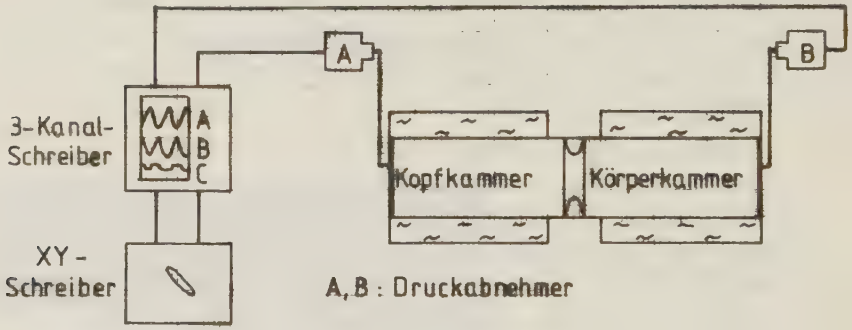

Abb.5: Schaltbild der Registriergeräte.

Vor Versuchsbeginn muß der Schreiberausschlag auf ein festgelegtes Volumen geeicht werden. Dies geschieht mit Hilfe einer Kolbenpumpe, die an beide Kammern getrennt angeschlossen werden kann. Die Amplitude der Pumpe ist 5-stufig von 1 - 5 ml, die Frequenz stufen-

los bis 5 Hz wählbar. Zum Eichen werden annähernd physiologische Atemwerte der Versuchstiere herangezogen, d.h. ein Volumen von 4 ml (≙ dem Atemzugsvolumen) und eine Frequenz von 8o/min (≙ der Aremfrequenz). Um beide Kammern getrennt eichen zu können, wird die Manschette um einen Plastikstopfen aufgepumpt.

Der Eichvorgang kann, ebenso wie die späteren Messungen, erst vorgenommen werden, wenn sich in den Kammern konstante Temperatur- und Luftfeuchtigkeitsverhältnisse entwickelt haben. Dies ist ca. 5 min nach Schließen des Gerätes erreicht. Solange muß man mit den Messungen warten, um korrekte Werte zu erhalten. (Siehe dazu auch Abb.8 und die Erläuterung dazu)

2.1.3. Befestigung des Versuchstieres in der Kammer

Fürdie eigentliche Messung wird das Versuchstier in den Schlitten gebracht und befestigt. Dies geschieht mit Hilfe zweier Metallstäbe, die hinter dem Schädel des Tieres durch den Schlitten gesteckt werden. So wird verhindert, daß sich das Tier im Schlitten bewegt. Der Schlitten wird dann mit dem Tier in die Körperkammer geschoben. Das Tier muß so placiert sein, daß nur die Schnauze durch die Manschette in die Kopfkammer ragt.

Die Wahl der Manschette ist abhängig von der Größe des Tieres. Sie soll gerade so weit sein, daß die Schnauze des Tieres bequem hineinpaßt. Wird die Manschette zu weit gewählt, besteht die Gefahr, daß sie sich beim Aufpumpen ungleichmäßig ausstülpt und nicht mehr ganz dicht abschließt. Die Schnauze des Tieres wird mit Vaseline eingefettet, damit sich die Manschette luftdicht anlegen kann.

Befindet sich der Schlitten mit dem Versuchstier in der Körperkammer, muß er fixiert werden, damit sich das Tier nicht aus der Manschette befreien kann. Dies geschieht mit Hilfe eines Gummikeils, der am Boden der Körperkammer befestigt ist, oder mittels eines Gummibandes an der Manschette, in das der Schlitten eingespannt wird.

2.2. Inhalation

2.2.1. Verschiedene Inhaliermethoden

Um in den Versuchstieren eine anaphylaktische Reaktion zu provozieren, müssen sie zunächst mit Ovalbumin sensibilisiert werden. Den 2oo-25o g schweren Tieren wird je 1oo mg Ovalbumin, in o,4 ml physiologischer NaCl-Lösung aufgelöst, intraperitoneal und subkutan injiziert. Nach drei Wochen Inkubationszeit erhalten die Tiere Ovalbumin in 1 %iger oder 5 %iger Lösung, je nach Versuchsaufbau, zu inhalieren. Die Testlösung wird durch einen Ultraschallvernebler zerstäubt.

Um zur endgültigen Inhaliermethode zu gelangen, mußten wir mehrere Möglichkeiten ausprobieren, die sich dann als unbrauchbar erwiesen. Anfangs leiteten wir das Aerosol in einen 5 l fassenden Glasbehälter, in dem sich das Tier befand. Nach der festgelegten Inhalationszeit wurde das Tier in das Meßgerät gebracht. Es mußte jedoch nach dem Verschließen des Plethysmographen 5 min gewartet werden, bis in beiden Kammern gleiche Gasbedingungen herrschten und die erste Messung vorgenommen werden konnte. Dabei ging wertvolle Information verloren, da die Bronchokonstriktion der ersten 5 min nicht registriert werden konnte.

Als nächstes versuchten wir, das Tier direkt aus dem Vernebler inhalieren zu lassen. Dabei ging jedoch zu viel Aerosol in den Raum verloren, besonders bei längerer Inhalationsdauer. Deshalb verwandten wir diese Methode nur bei der Inhalation von ETYA, das in 1 ml aufgelöst wird und rasch vernebelt ist.

Die beste Lösung wäre, das Aerosol direkt in die Kopfkammer des geschlossenen Plethysmographen mit dem Tier zu leiten. Das ist aber technisch nicht möglich, weil sich das Aerosol an den Wänden der Kammer niederschlägt. Es kann auch nicht aus der Kammer abgesaugt werden, ohne daß die Gasbedingungen in der Kammer verändert werden.

Bei der endgültigen Inhaliermethode verwenden wir einen Plastikbeutel, in den 1 ml der Ovalbuminlösung zerstäubt wird. Das Tier wird in die Körperkammer gesetzt und die Manschette aufgepumpt. Die Kopfkammer wird inzwischen mit einem Deckel verschlossen. Nach 5 min Ausgleichszeit wird der aerosolgefüllte Beutel über die Schnauze des Tieres gestülpt, sodaß es nur aus dem Beutel atmen kann. Nach einer festgelegten Zeit wird dieser entfernt und die erwärmte Kopfkammer angeschlossen. Danach kann sofort mit der Messung begonnen werden.

2.2.2. Dauer der Inhalierschritte

Die Dauer der eizelnen Inhalierschritte beruht auf Erfahrungswerten. Es muß genügend Ovalbumin angeboten werden, um eine Bronchokonstriktion hervorzurufen, jedoch nicht zuviel, da sonst die Tiere ersticken.

In Analogie zu den Allergenprovokationstests beim Menschen wird das Allergen zunächst nur einige Sekunden appliziert. Erst nach einer kleinen Pause wird dann die Inhalationszeit verlängert. So hat das Tier Zeit, Abwehrmechanismen bereitzustellen. Würde man sofort mit der maximalen Dosis beginnen, würde das Tier ersticken.

Aus unseren Erfahrungswerten haben wir folgendes Zeitschema entwickelt:
Tiere ohne pharmakologische Vorbehandlung erhalten 1 %ige Ovalbuminlösung für 2o, 4o und 12o Sekunden mit jeweils 1o min Pause dazwischen, währenddessen die Atmung registriert wird.

In einer anderen Versuchsreihe wird den Tieren 1o min vor Inhalationsbeginn der H_1-Rezeptorenblocker Clemastin injiziert (o,o4 mg ≙ o,1 mg/kg intraperitoneal). Um dann eine anaphylaktische Reaktion zu provozieren, ist 5 %ige Ovalbuminlösung nötig. Die Inhalierschritte betragen 3o, 12o und 21o Sekunden, ebenfalls mit 1o-minütiger Pause dazwischen.

Zeitschema:

	Inh.	Messung	Inh.	Messung	Inh.	Messung
ohne Vorbehandlung	2o"	1o'	4o"	1o'	12o"	3o'
mit Clemastin	3o"	1o'	12o"	1o'	21o"	3o'

2.3. Messungen

Zwischen und nach den einzelnen Inhalationsschritten wird die Atemfunktion registriert. Die Messungen erfolgen sofort nach jeder Inhalation, dann auf dem 3-Kanal-Schreiber in 4-minütigem, auf dem XY-Schreiber in 2-minütigem Abstand. 1o Minuten nach dem letzten Inhalationsschritt muß der Plethysmograph geöffnet werden, um die Atemluft für das Tier zu erneuern. Anschließend erfolgt die Registrierung alle 5 min, bis zum Zeitpunkt von 3o min nach der letzten Inhalation. Danach werden die Tiere noch stündlich kontrolliert, um eine etwaige Nachreaktion zu erfassen.

2.4. Auswertung

2.4.1. Kurven des Registriergerätes

Während der Messungen werden die Druckschwankungen registriert, die in den beiden Kammern des Plethysmographen während des Atemvorganges stattfinden. Da konstante Gasbedingungen herrschen, können diese Druckschwankungen nach volumetrischer Eichung Volumenveränderungen gleichgesetzt werden. In den Deckeln von Kopf- und Körperkammer befinden sich Schlauchanschlüsse, die die Kammern über Polyäthylenschläuche mit den empfindlichen Druckabnehmern verbinden. Diese übertragen die Signale auf den 3-Kanal-Schreiber, sodaß drei Kurven resultieren:

A = Atemzugsvolumen (AZV, Signal aus der Kopfkammer)
B = Veränderung des Thoraxgasvolumens (ΔTGV, Signal aus der Körperkammer)
C = Atemfluß (flow, Differenzierung des AZV gegen die Zeit)

Neben diesen Größen können aus den Kurven noch die Atemfrequenz, das Verhältnis Inspiration/Exspiration und der peak expiratory flow (PEF) abgelesen werden. Während die erstgenannten Werte auch in der Lungenfunktionsdiagnostik beim Menschen vorkommen, ist bei der Registrierung des PEF ein Unterschied zu beachten. PEF in der menschlichen Lungenfunktionsdiagnostik bedeutet den maximalen Atemflow bei forcierter Ausatmung. Dies kann bei Tieren nicht provoziert werden, sodaß wir diesen Wert als maximalen Atemflow bei normaler Exspiration verwenden.

Auswertung der Ergebnisse:
Die drei Kurven des Registriergerätes von Atemzugsvolumen, Thoraxgasvolumen und Flow werden über zwei Druckabnehmer übertragen und können durch die volumetrische Eichung mit der Kolbenpumpe als Volumenschwankungen angesehen werden. Würde das Tier ohne jeden Widerstand atmen, wären die beiden Kurven von Atemzugsvolumen und Thoraxgasvolumen spiegelbildlich identisch und deckungsgleich. Schon bei normaler Atmung ist jedoch ein gewisser Widerstand, den die Atemwege leisten, zu überwinden. Durch diesen Widerstand wird die Luft in den Atemwegen komprimiert und die beiden Kurven verschieben sich gegeneinander. Je größer der bronchiale Widerstand ist, desto größer ist auch die Verschiebung im Kurvenverlauf. Die Kurve des Atemzugsvolumens wandert gegenüber der des Thoraxgasvolumens nach rechts, da eine gewisse Zeit zur Überwindung des Bronchialwiderstandes nötig ist, bevor die Atemluft bei der Exspiration in die Kopfkammer gelangt. Die Verschiebung der beiden Kurven gegeneinander reflektiert den erhöhten Bronchialwiderstand.

Die Berechnung der spezifischen Luftwegleitfähigkeit als Parameter der Lungenfunktion wird nach den Angaben von Johanson (19) und Gordon (17) vorgenommen.

Für die Auswertung wird die Isovolumenlinie auf halber Höhe der Amplitude des TGV gezogen. Von den Schnittpunkten mit der Kurve werden die Lote auf die Atemzugsvolumenkurve und die Flow-Kurve gefällt. Die resultierenden Werte ΔV_{sys} (Differenz des AZV) und $\Delta \dot{V}$ (Differenz des Flow) werden zur Berechnung der spezifischen Luftwegleitfähigkeit eingesetzt. Die Berechnungsformel lautet:

$$\frac{G}{TGV} = \frac{\Delta \dot{V}}{\Delta V_{sys} \cdot (P_B - P_{H_2O})} \quad (ml/sec \cdot cmH_2O \cdot ml)$$

wobei $\frac{G}{TGV}$ die spezifische Luftwegleitfähigkeit bedeutet.

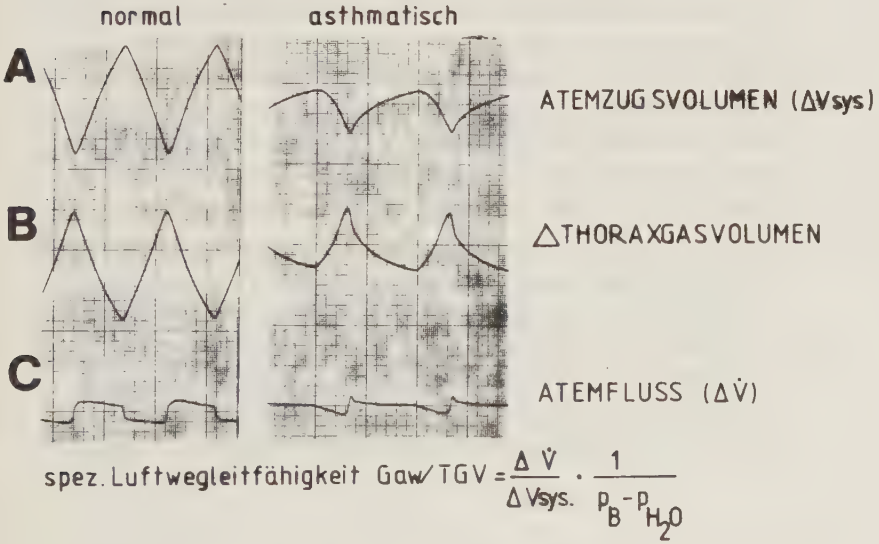

Abb.6: Kontinuierliche Aufzeichnung der Volumenveränderungen in der Kopfkammer (A) und der Körperkammer (B) und des Flow (C); zu beachten sind die Veränderungen der Kurven während eines asthmatischen Anfalls.

2.4.2. Kurven des XY-Schreibers

Zusätzlich zu den Berechnungen von Johanson und Pierce (19) entwickelten wir eine weitere Auswertungsmethode. Über einen XY-Schreiber werden die Volumenveränderungen in der Kopfkammer auf der Abszisse gegen die in der Körperkammer auf der Ordinate aufgetragen. Würde die Luft ohne Widerstand zwischen den beiden Kammern transportiert, so resultierte eine Gerade mit der Steigung - 1 (45°-Linie). Aber schon bei normalen Atemmanövern müssen die physiologischen Widerstände, die in Bronchien und Alveolen entstehen, überwunden werden. Darum wird während der Inspiration das intrapulmonale Volumen ausgedehnt, während der Exspiration komprimiert. Dies zeigt sich in der Aufzeichnung des XY-Schreibers in einer geringfügigen Abweichung von der 45°-Linie, sodaß eine in sich geschlossene Atemschleife entsteht. Die Fläche, die von der Schleife umfahren wird, entspricht dem Ausmaß der Atemwegsobstruktion. Während eines asthmatischen Anfalls nimmt diese erheblich zu, besonders während der Exspiration. Die intrapulmonale Luft wird solange komprimiert, bis der erhöhte Widerstand überwunden ist. Die verändert die Atemschleife in zweifacher Weise:

1. Die Gerade, die die beiden Umschlagspunkte von Exspiration und Inspiration verbindet, weicht von der 45°-Linie zu einer größeren Steigung ab. Während einer asthmatischen Reaktion steigt der exspiratorische Widerstand und das Residualvolumen vergrößert sich. Das bedeutet, daß die Inspiration einsetzt, bevor das TGV seinen Ausgangswert erreicht hat. Der Über-

gang von Exspiration zu Inspiration erfolgt bei höheren Werten des TGV, daraus resultiert die größere Steilheit der Geraden. Der senkrechte Abstand zwischen den endinspiratorischen und endexspiratorischen 45°-Linien bezeichnet den Betrag des Kompressionsvolumens, das auf Grund des erhöhten Atemwegswiderstandes nicht abgeatmet werden kann.

2. In einigen Fällen weicht der exspiratorische Anteil der Atemschleife unter die endexspiratorische 45°-Linie ab. Diese Abweichung ist bedingt durch dynamische Veränderungen in den Luftwegen. Der erhöhte Atemwegswiderstand bedingt eine Zunahme von Turbulenzen im Luftstrom, die eine reversible Retention und Kompression intrapulmonaler Luft zur Folge haben.

   Es scheint uns wichtig, auch diese dynamische Komponente des Atemwegswiderstandes in unsere Berechnungen aufzunehmen. Deshalb gehen wir bei der Auswertung der Schleifen so vor, daß wir je eine 45°-Linie durch den endinspiratorischen Umschlagspunkt und den Punkt der größten Abweichung des exspiratorischen Schleifenanteils legen. Der senkrechte Abstand zwischen diesen beiden Linien ist das Maß für das intrapulmonale Kompressionsvolumen.

   Neben diesen globalen Messungen läßt sich jedem Punkt des exspiratorischen Teils des Graphen der zugehörige Abstand von der 45°-Linie durch den endinspiratorischen Umschlagspunkt zuordnen. Daraus ließe sich für jeden Zeitpunkt der Exspiration ablesen, um welchen Betrag das intrapulmonale Luftvolumen komprimiert werden muß, um den aktuellen Atemwegswiderstand zu überwinden.

Durch geeignete Eichung laßt sich der vertikale Abstand der beiden 45°-Linien als Milliliter Kompressionsvolumen ablesen.

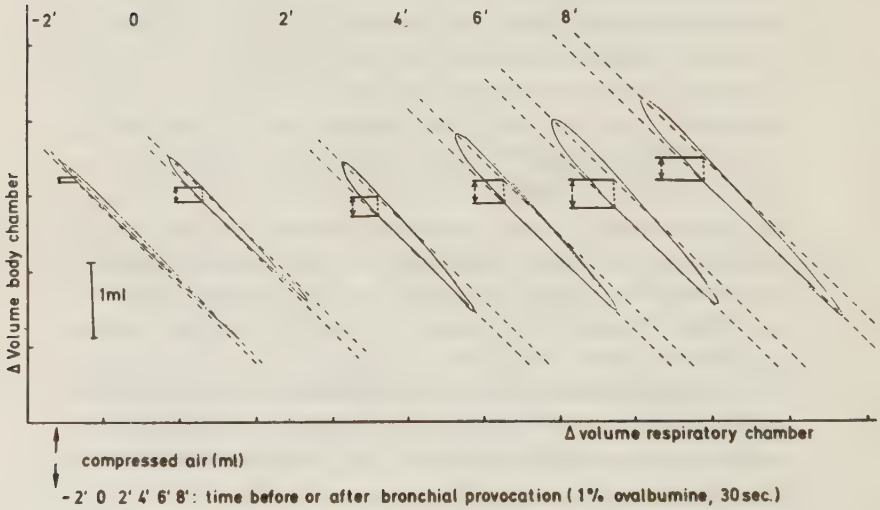

Abb.7: Messung des Kompressionsvolumens während einer inhalativen Allergenprovokation eines sensibilisierten Meerschweinchens. Wir definieren Kompressionsvolumen als die Abweichung der Atemschleife von der endinspiratorischen 45°-Linie. Wir benutzten den größten Betrag des Kompressionsvolumens in einer Atemschleife als Maß für die bronchiale Obstruktion.

2.5. Experimentelles Protokoll

Bei der Durchführung der Experimente gingen wir so vor, daß jedes Versuchstier jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Tagen inhalativ getestet wurde. Die eine Hälfte der Tiere erhielt zuerst die Testsubstanz, die andere Hälfte zuerst das Lösungsmittel alleine zum Inhalieren. Am nächsten Tag verfuhren wir umgekehrt. So wurde vermieden, daß ein Gewöhnungseffekt die Ergebnisse verfälscht, und es konnte eine randomisierte Cross-over-Studie durchgeführt werden.

2.6. Pharmakologische Studien

2.6.1. ET_4YA

ET_4YA wurde zum ersten Mal von Osbond und Mitarbeitern synthetisiert (37). Es ist ein Methylierungsprodukt der eicosatetraenoic acid, welche als Arachidonsäure bezeichnet wird. ET_4YA hemmt die zwei Abbauwege der Arachidonsäure, den Lipoxygenase- und den Zyklooxygenaseweg, in gleicher Weise. Wir erprobten die Wirkung des Medikaments auf die Allergen-induzierte Bronchokonstriktion, indem wir nach einem Schema vorgingen, das von den Versuchen Pattersons an Rhesusaffen abgeleitet wurde (32).

3 mg ET_4YA wurden in 1 ml 4o%igem Äthanol aufgelöst und 1o Versuchstieren als Aerosol dargereicht. Die Kontrollgruppe erhielt nur das Lösungsmittel. Unmittelbar danach inhalierten die Tiere 5%ige Ovalbuminlösung (OA gelöst in physiologischer Kochsalzlösung) für 2o Sekunden, nach einer Pause von 1o Minuten für weitere 4o Sekunden, abermals 1o min später nochmal 12o Sekunden.

2.6.2. ET_3YA

ET_3YA greift ebenso wie ET_4YA in den Arachidonsäurekatabolismus ein. Es soll jedoch im Unterschied zu ET_4YA selektiv den Lipoxygenaseweg blockieren (37).

Die Darreichungsform und der Versuchsablauf erfolgten analog zu ET_4YA. Es konnten jedoch auf Grund der geringen Menge an Substanz, die uns zur Verfügung stand, nur 6 Tiere getestet werden.

2.6.3. MK 447

MK 447 (2-aminomethyl 4-t-butyl-6-iodophenol) ist als Radikalfänger bekannt. Es bindet Sauerstoff- und Hydroxylradikale, die bei der Peroxydasereaktion im Abbau der Arachidonsäure und bei der Umwandlung der zyklischen Endoperoxide in Prostaglandine sowie der Umwandlung von Hydroperoxy-Fettsäuren zu Hydroxy-Fettsäuren entstehen (24,25).

1o Meerschweinchen erhielten je 4 mg MK 447 intraperitoneal injiziert. Nach 3o min erfolgte die Allergenprovokation mit 1%iger Ovalbuminlösung. Der erste Inhalationsschritt dauerte 2o Sekunden. Nach einer Pause von 1o min folgte der zweite, nach abermals 1o min Pause der dritte Inhalationsschritt von 4o bzw. 12o Sekunden Dauer. Kontrolltiere erhielten kein Medikament.

2.6.4. H_1- gegen H_1H_2-Antagonismus

8 Versuchstiere wurden mit dem H_1-Rezeptorenblocker Clemastin vorbehandelt, der in einer Dosis von o,12 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert wurde. Nach 1o min erfolgte die Allergengabe von 5%iger Oval-

buminlösung für 15o und 21o Sekunden mit 1o-minütiger Pause dazwischen.

Im Vergleich dazu erhielten 8 Tiere den H_2-Rezeptorenblocker Cimetidin in einer Dosierung von 3o mg/kg zusätzlich zur Clemastin-Injektion. Der weitere Testverlauf erfolgte analog.

2.7. Statistik

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte anhand des Students t-Test für gepaarte Daten und ungepaarte Daten, wie es im Text noch aufgeführt wird. Die Abbildungen und Tabellen geben, wenn nicht anders erklärt, Mittelwerte und Standardabweichung an.

III. ERGEBNISSE

3.1. Kontrolle von Methodik und Auswertung

3.1.1. Dichtigkeit

Vor dem Beginn der Versuchsreihe muß die Dichtigkeit des Geräts nach außen und zwischen den beiden Kammern überprüft werden. Dazu wird die Kolbenpumpe an eine der beiden Kammern angeschlossen. Die andere Kammer ist luftdicht getrennt. Etwa 5 min nach Verschließen des Plethysmographen wird die Pumpe eingeschaltet. Solange muß man warten, bis sich konstante Gasbedingungen entwickelt haben. Die Druckkurven werden auf dem Registriergerät und dem XY-Schreiber verfolgt.

Herrscht ein konstanter Druck in der Kammer, so ergeben sich auf dem 3-Kanal-Schreiber regelmäßige Sinuskurven mit konstantem Umschlagspunkt, auf dem XY-Schreiber eine Gerade. Ist der Druck noch nicht konstant, driften die Kurven ab. Auf dem 3-Kanal-Schreiber wandern die Umschlagspunkte der Sinuskurven zu höheren Werten, auf dem XY-Schreiber wandern die Geraden nach oben.

Dieser Test wird für Kopf- und Körperkammer getrennt durchgeführt. Dazu wird die Manschette um einen Plastikstopfen aufgepumpt. Der Schreiberausschlag darf nur für jeweils die Kammer erfolgen, an die die Pumpe angeschlossen ist. So kann kontrolliert werden, ob die Kammern luftdicht von einander getrennt sind.

Auch während des Verlaufs der Experimente kann die Konstanz der Gasbedingungen leicht überprüft werden.

Bei konstantem Gasdruck liefert der XY-Schreiber in sich geschlossene Atemschleifen. Verändert sich der Kammerdruck, so ergeben sich offene, l-förmige Kurven, die zu höheren Werten abdriften. (Abb.8)

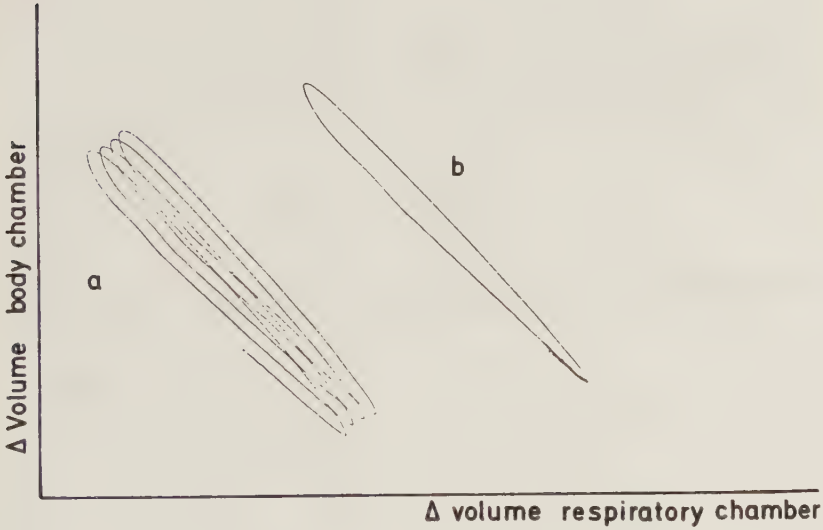

Abb.8: Atemschleifen des XY-Schreibers; a bei instabilen Gasbedingungen, b bei konstantem Druck; bei instabilen Gasbedingungen driften die Kurven zu höheren Werten ab.

Vor Beginn der Experimente muß auch die Dichtigkeit der Manschette überprüft werden, wenn diese um einen Tierschädel aufgepumpt ist. Wir befestigten dazu ein totes Tier wie üblich im Plethysmographen. So wurde eine Störung der Kurven durch die Atmung des Tieres vermieden. Nach dem Aufpumpen der Manschette wurden 4 ml Luft in die Körperkammer gepumpt und wieder abgesaugt. Nur 2-3% des Druckes übertrug sich auf die Kopfkammer, was als Ballottement der Manschette betrachtet werden muß. Dieser Betrag von 3% muß der Methodik als Fehler angelastet werden. (Abb.9)

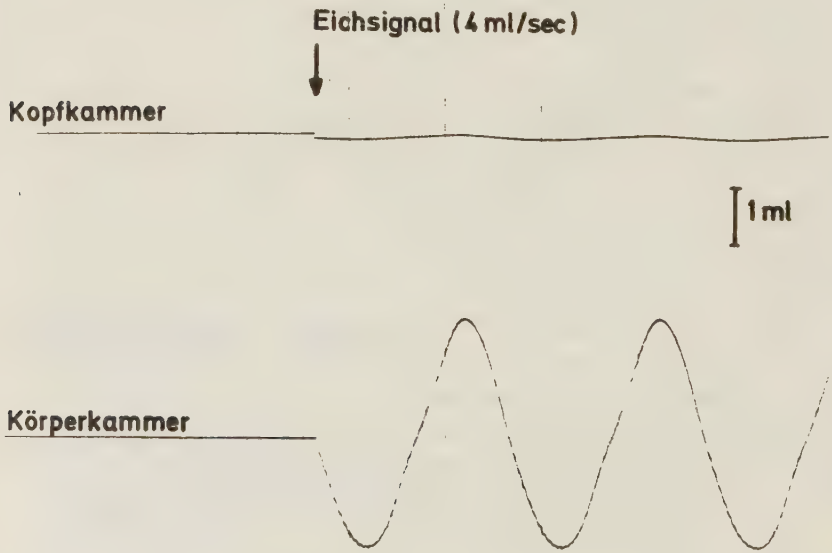

Abb.9: Dichtigkeitsprüfung der Manschette, die um den Schädel eines toten Tieres aufgepumpt ist. Vom Eichsignal in die Körperkammer übertragen sich 2-3% auf die Kopfkammer.

Es ist wichtig, die Größe der Manschette der Schädelgröße des Tieres anzupassen. Die Manschette sollte nur so weit gewählt werden, daß der Tierschädel gerade bequem hineinpaßt. So wird das Ballottement gering gehalten. Eine zu weite Manschette stülpt sich durch das Aufpumpen ungleichmäßig aus und dichtet nicht mehr optimal ab.

3.1.2. Vergleich mit Histamin und Trachealkanülierung

Zur genauen Beurteilung der Kurven, die während der inhalativen Testung aufgezeichnet werden, muß ausgeschlossen werden, daß die Veränderungen durch Artefakte hervorgerufen werden.

Zwei unbehandelte Tiere erhielten Histamin zu inhalieren. Sie reagierten darauf mit starker Atemnot. Die registrierten Kurven auf dem 3-Kanal-Schreiber und dem XY-Schreiber entsprachen genau den Kurven, die wir bei der inhalativen Testung mit Ovalbumin erhielten.

Vier sensibilisierte Tiere wurden trachealkanüliert und im Plethysmographen befestigt. Die Trachealkanüle wurde durch einen Gummistopfen geführt, um den die Manschette aufgepumpt wurde. Ihr freies Ende ragte in die Kopfkammer. Dann zeichneten wir die Atemkurven in Ruhe und nach Provokation mit 1%iger Ovalbuminlösung auf. Auch hier entsprachen die Kurven denen, die wir im weiteren Verlauf der Experimente erhielten. Durch diesen Versuch konnte ausgeschlossen werden, daß die Veränderungen im Kurvenverlauf bei Atemnot der Tiere durch eine Verlegung der extrathorakalen Atemwege, etwa der Nase, hervorgerufen wird.

Wir registrierten auch die Atemkurven von Tieren mit Schnupfen. Dabei ergab sich eine charakteristische Kurvenveränderung, die sich von der Bronchialobstruktion deutlich unterschied. Durch die Behinderung der Nasenatmung buckelt sich die Atemschleife auf dem XY-Schreiber nur zu Beginn der Exspiration kurzzeitig vor und kehrt dann zum normalen Kurvenverlauf zurück. Bei der Bronchialobstruktion ist die Kurve in ihrem ganzen Verlauf verändert. (Abb.1o)

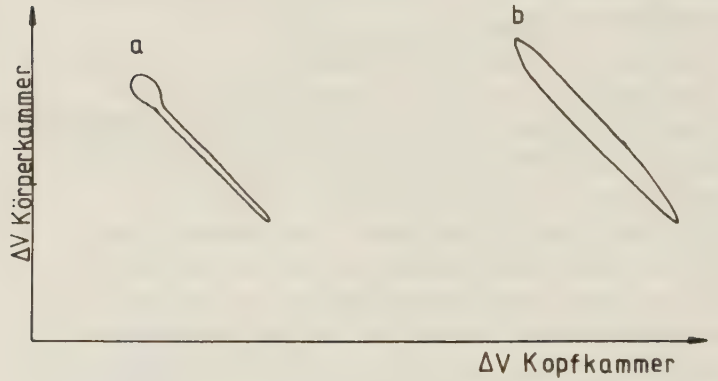

Abb.1o: Kurve a zeigt die Veränderungen der Atemschleife bei Behinderung der Nasenatmung; Kurve b zeigt die Veränderungen bei echter Bronchokonstriktion.

Aus diesen Versuchen läßt sich belegen, daß die Kurvenveränderung bei der Allergen-induzierten asthmatischen Reaktion durch eine Verlegung der intrathorakalen Atemwege hervorgerufen wird.

3.1.3. Berechnung der Bronchialobstruktion mit dem Parameter "Spezifische Luftwegleitfähigkeit (Gaw)"

Die Berechnung der spezifischen Luftwegleitfähigkeit (Gaw) erfolgt nach den Angaben von Johanson (19) und Gordon (17). 13 sensibilisierte Tiere inhalierten 1%ige Ovalbuminlösung nach dem oben erwähnten Schema. Wie Abbildung 11 zeigt, verringert sich der Wert der Gaw mit jedem Inhalationsschritt und erreicht nach 12o sec Inhalation seinen Tiefstpunkt. Nach 3o min ist der Ausgangswert wieder erreicht. Die Atmung der Tiere wurde dann noch stündlich über einen Zeitraum von 6 Stunden kontrolliert. Es zeigt sich jedoch in keinem der Fälle eine Nachreaktion.

Der Unterschied zwischen dem Ausgangswert und dem niedrigsten Wert der Gaw nach Allergenprovokation ist signifikant ($p < 0{,}001$), berechnet nach dem Students t-Test für gepaarte Daten. Die Abbildung 11 zeigt jedoch,daß zu keinem Zeitpunkt der Bereich der Normalverteilung ($\bar{x} \pm 2s$), der schraffiert dargestellt ist, unterschritten wird. Die Normalverteilung ist ermittelt aus 7o Messungen an 21 Tieren gleicher Größe und gleichen Alters.

11 sensibilisierten Tieren wurde vor der Allergenprovokation der H_1-Rezeptorenblocker Clemastin in der angegebenen Menge injiziert. Während der inhalativen Testung erfolgt ein schrittweises Abnehmen der Gaw (siehe dazu Abb.12), die 4 min nach dem zweiten Inhalationsschritt von 21o sec Dauer den tiefsten Wert erreicht. Danach steigen die Werte wieder an und er-

reichen nach 3o min den Ausgangspunkt. Auch hier ist keine Nachreaktion zu verzeichnen. Die Differenz zwischen Normal- und Tiefstwert ist signifikant ($p < o,oo1$), doch liegen auch hier die Abweichungen alle innerhalb der Normalverteilung.

3.1.4. Berechnung der Bronchialobstruktion mit dem Parameter "Kompressionsvolumen"

In den oben beschriebenen Versuchen verwendeten wir auch den Parameter des Kompressionsvolumens zur Beurteilung der Bronchialobstruktion. Die Kurvenverbreiterung auf dem XY-Schreiber läßt sich nach der Eichung mit der Kolbenpumpe über einen Umrechnungsfaktor in Millilitern Kompressionsvolumen ausdrücken.

Bei den nicht vorbehandelten Tieren läßt sich nach der Ovalbumininhalation eine schrittweise Zunahme des Kompressionsvolumens erkennen. Es steigt schon nach dem ersten ($p < o,o2$) und nach dem zweiten ($p < o,oo1$) Inhalationsschritt signifikant an. 4 min nach der dritten Inhalation erreicht es den Maximalwert ($p \ll o,oo1$), verglichen mit dem Ausgangswert nach dem Students t-Test für gepaarte Daten. Im Gegensatz zur Gaw-Berechnung liegen hier die ermittelten Werte weit über der Normalverteilung (siehe Abb.13).

Ein ähnlich empfindliches Ergebnis liefert die Versuchsreihe mit den Tieren, die mit Clemastin vorbehandelt wurden. Hier ist schon 2 min nach der ersten Allergenprovokation der Maximalwert erreicht ($p < o,oo1$), ein fast gleich hoher Wert 4 min nach der zweiten Inhalation. Auch in diesem Versuch überschreiten die pathologischen Werte weit die Normalverteilung (Abb.14).

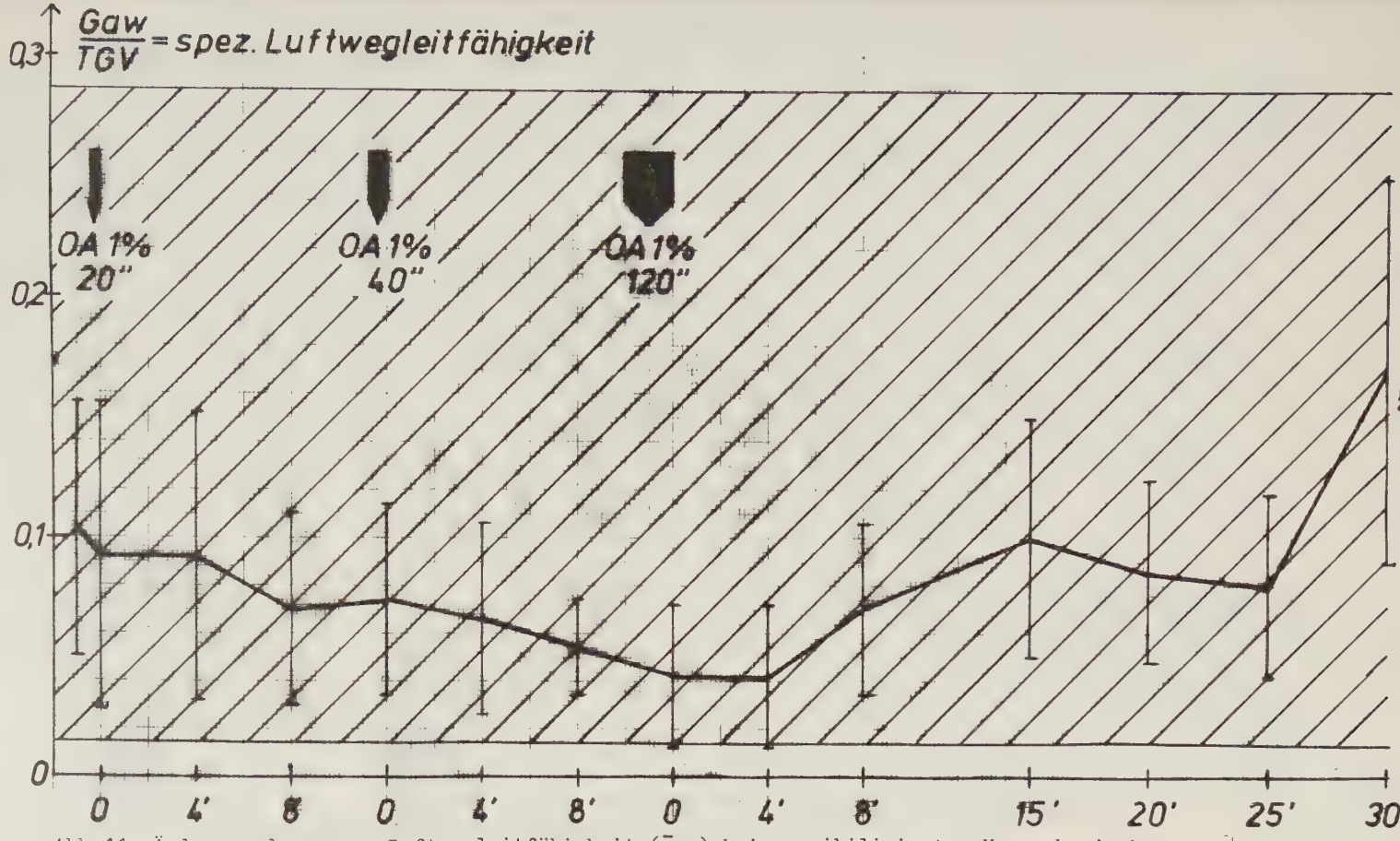

Abb.11: Änderung der spez. Luftwegleitfähigkeit ($\bar{x}\pm s$) bei sensibilisierten Meerschweinchen (n=13) während inhalativer Testung mit Ovalbumin (1% in phys. NaCl-Lösung); der schraffierte Bereich zeigt die Normalverteilung ($\bar{x}\pm 2s$, n=7o) von unbehandelten Kontrolltieren

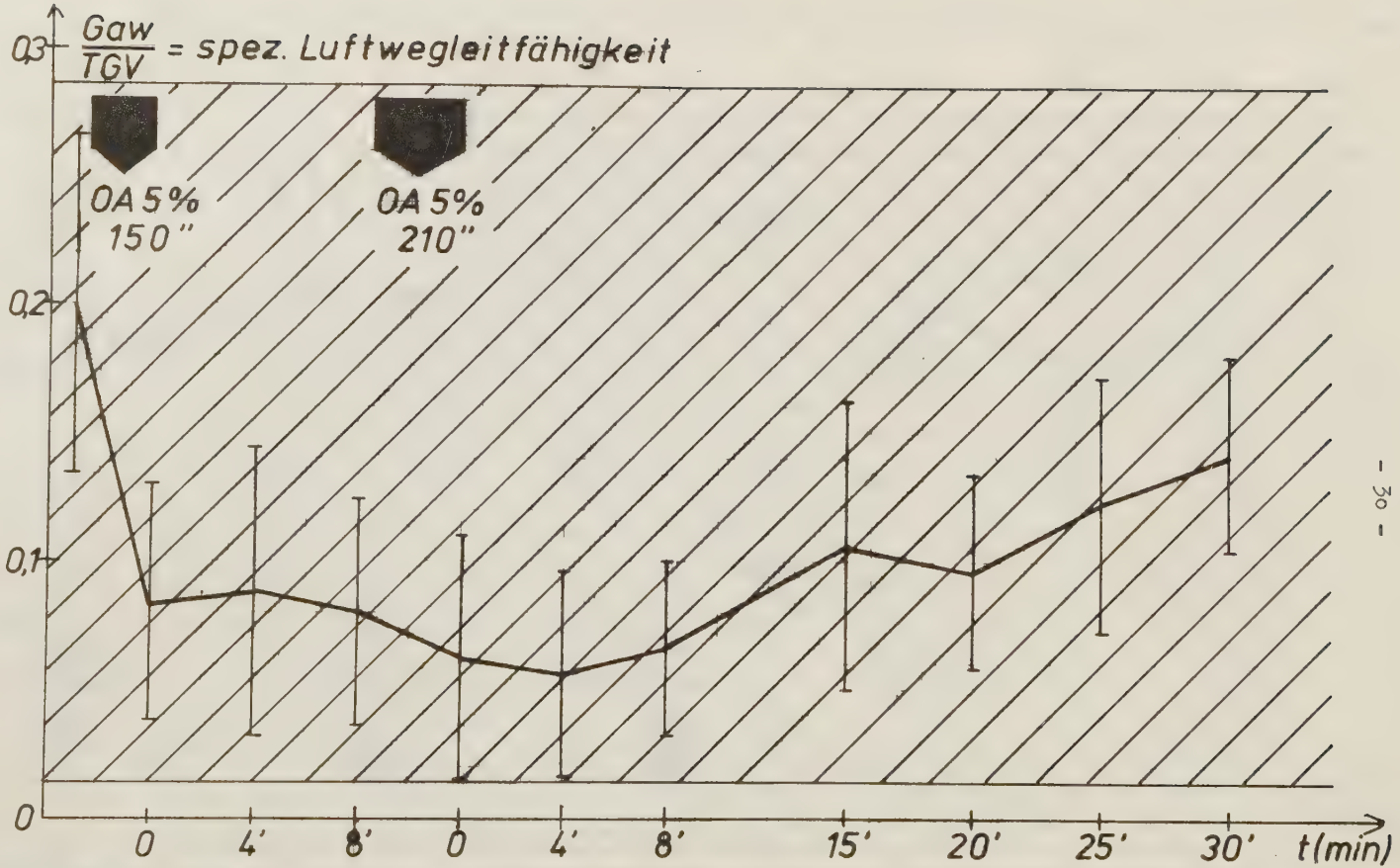

Abb.12: Änderung der spezif. Luftwegleitfähigkeit ($\bar{x}\pm s$) nach Vorbehandlung der Tiere (n=15) mit Clemastin (0,1 mg/kg i.p.) während inhalativer Testung mit 5%iger Ovalbuminlösung; der schraffierte Bereich entspricht der Normalverteilung ($\bar{x}\pm 2s$, n=70)

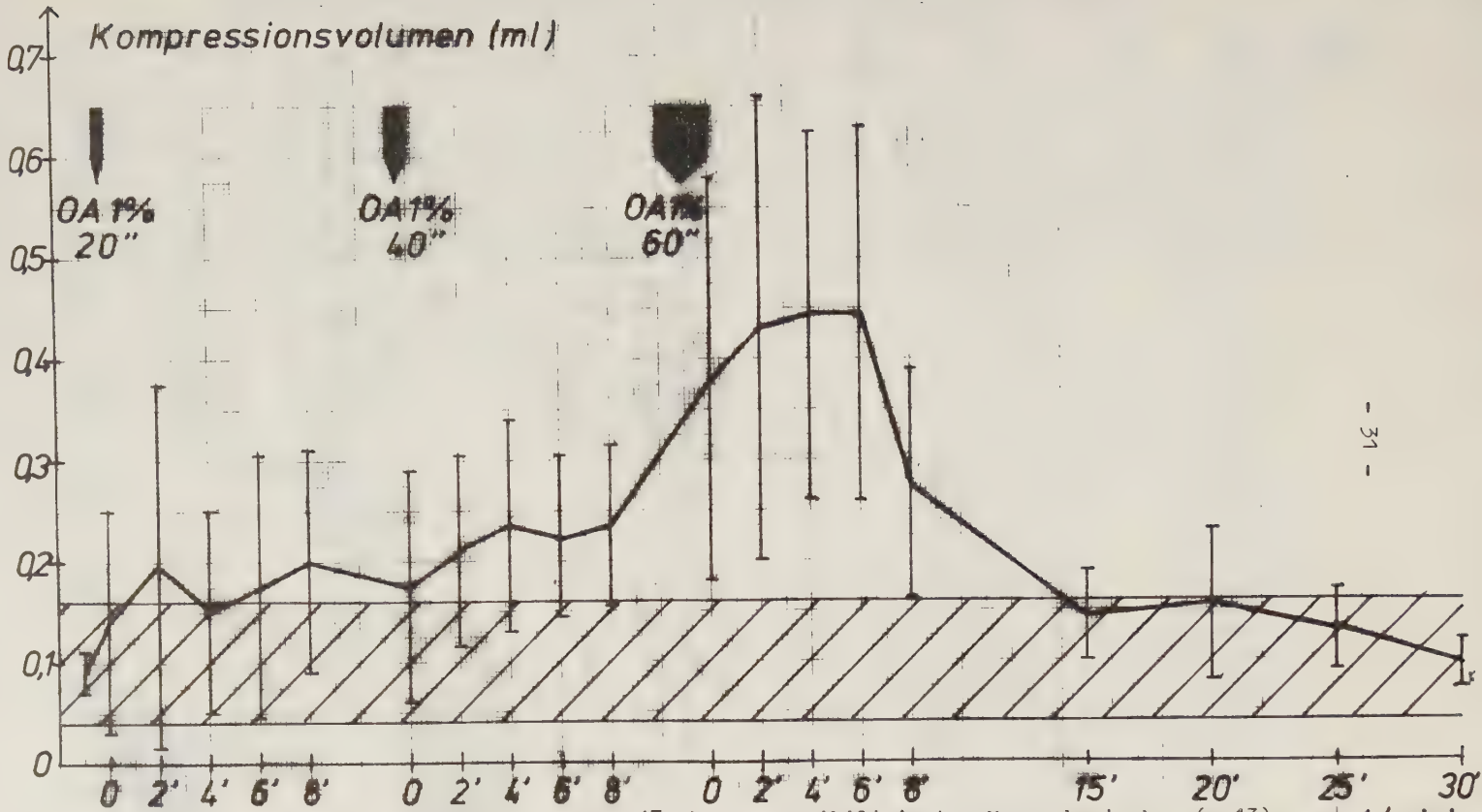

Abb.13: Änderung des Kompressionsvolumens ($\bar{x}\pm s$) bei sensibilisierten Meerschweinchen (n=13) während inhalativer Testung mit 1%iger Ovalbuminlösung;
der schraffierte Bereich entspricht der Normalverteilung ($\bar{x}\pm 2s$, n=7o)

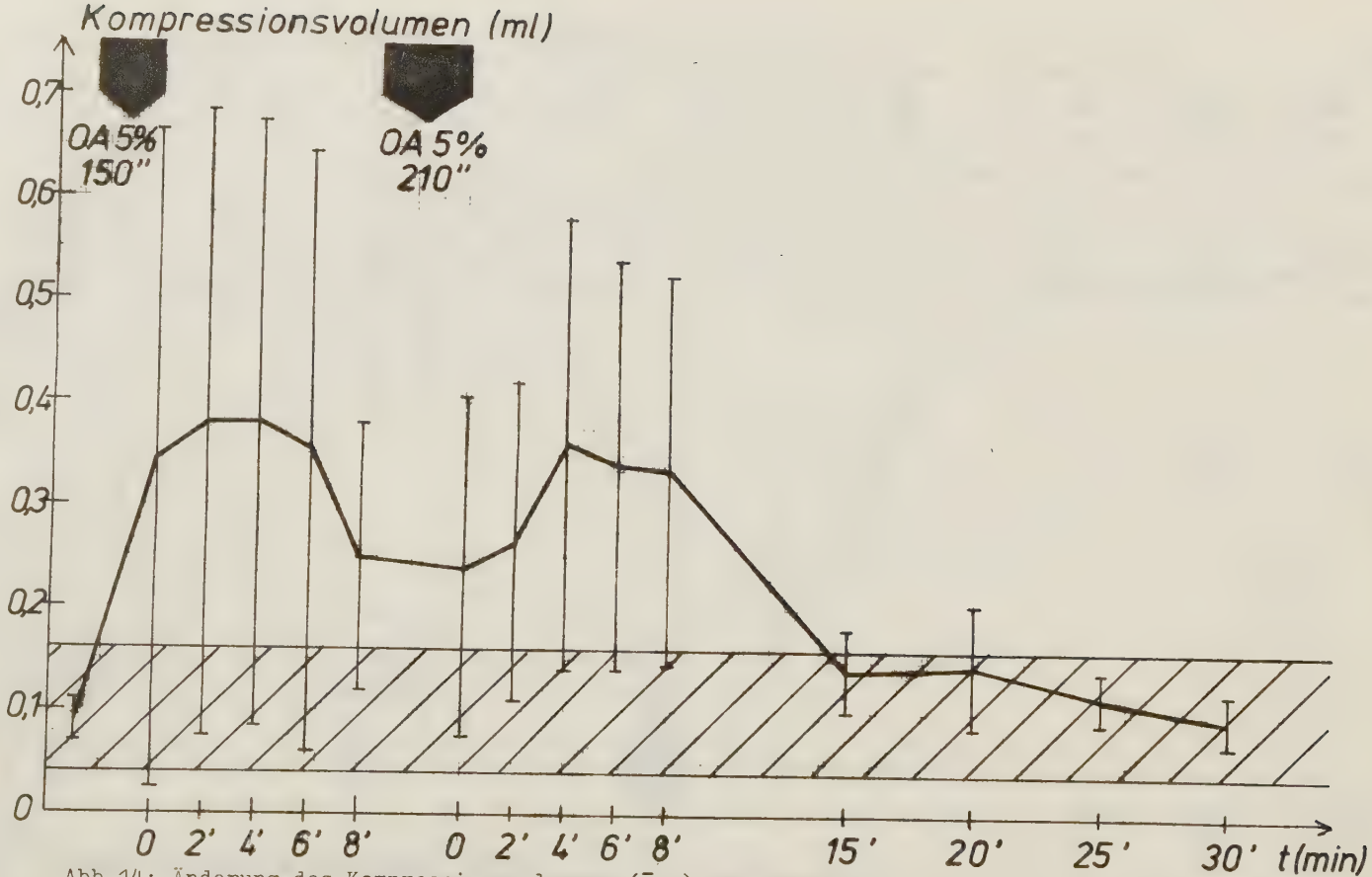

Abb.14: Änderung des Kompressionsvolumens ($\bar{x}\pm s$) nach Vorbehandlung der Tiere (n=13) mit Clemastin (o,1 mg/kg i.p.) während inhalativer Testung mit 5%iger Ovalbuminlösung; der schraffierte Bereich entspricht der Normalverteilung ($\bar{x}\pm 2s$, n=7o)

Beim Vergleich der 4 Kurven ist ersichtlich, daß die Berechnung des Kompressionsvolumens eine sehr viel empfindlichere Beurteilung des Verlaufs der Bronchokonstriktion zuläßt als die der spezifischen Luftwegleitfähigkeit.

3.1.5. Varianz der Meßwerte

Zur Beurteilung der ermittelten Ergebnisse ist es wichtig zu wissen, wie groß die Streubreite der Normalwerte ist. Bei verschiedenen Messungen der Normalwerte bei jeweils gleichen Tieren ergaben sich folgende intraindividuelle Unterschiede ($\bar{x}$ = Mittelwert, s^2 = Varianz):

Gaw:
$\bar{x}$ = o,154 (ml/sec · cm H_2O · ml)
s^2 = o,oo36

Kompressionsvolumen:
$\bar{x}$ = o,o92 (ml)
s^2 = o,oo11

Die interindividuellen Unterschiede der Normalwerte wurden an 67 Tieren berechnet:

Gaw:
$\bar{x}$ = o,151 (ml/sec · cm H_2O · ml)
s^2 = o,oo45

Kompressionsvolumen:
$\bar{x}$ = o,o99 (ml)
s^2 = o,ooo8

Die Varianz der Normalwerte bei verschiedenen Tieren beträgt nach der Berechnung des Kompressionsvolumens nur 2o% der Varianz nach der Berechnung der spezifischen Luftwegleitfähigkeit.

3.2. Testung der Substanzen und Parametervergleich

Mit Hilfe der von uns entwickelten Methodik registrierten wir vier wichtige Parameter der Lungenfunktion:

das Kompressionsvolumen, die spezifische Luftwegleitfähigkeit, den Quotienten Inspiration/Exspiration und den peak expiratory flow.

Bei der letztgenannten Größe ist, wie oben erwähnt, die Einschränkung zu machen, daß es sich beim Versuchstier nicht um ein forciertes Atemmanöver handelt. Es wird der maximale Flowwert während normaler Atmung verwendet.

Um die Empfindlichkeit dieser vier Parameter der Bronchialobstruktion während eines asthmatischen Anfalls vergleichen zu können, führten wir mehrere Versuchsreihen durch.

3.2.1. ET_4YA

In der ersten Serie erprobten wir die Wirkung von ET_4YA auf die anaphylaktische Reaktion. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse. In der ersten Spalte sind die Veränderungen der Lungenfunktionsparameter nach Vorbehandlung der Versuchstiere mit ET_4YA angegeben. Es handelt sich hier und bei allen anderen Werten der Tabellen um die maximale Abweichung vom Normalwert im Verlauf des asthmatischen Anfalls. Die zweite Spalte zeigt die Kontrollwerte nach Inhalation des Lösungsmittels alleine. Aus den Werten ist ersichtlich, daß ET_4YA eine protektive Wirkung während der anaphylaktischen Reaktion ausübt. In der dritten Spalte sin die Signifikanzen für die einzelnen Lungenfunktionsparameter angegeben, berech-

net nach dem Students t-Test für ungepaarte Daten. Es zeigt sich, daß das Kompressionsvolumen der empfindlichste Parameter ist. In Abbildung 15 ist der zeitliche Ablauf der Reaktion mit und ohne ET_4YA dargestellt.

3.2.2. ET_3YA

Neben ET_4YA erprobten wir auch die Wirkung von ET_3YA. Die Substanz, die uns zur Verfügung stand, reichte allerdings nur für die Testung von 6 Tieren. Eine exakte Aussage ist daher nicht zu machen. Die 6 Tiere reagierten sehr unterschiedlich auf ET_3YA. Zwei Tiere starben im anaphylaktischen Schock. Zwei Tiere zeigten keine Veränderungen im Vergleich zu Kontrolltieren ohne ET_3YA. Bei den letzten zwei Tieren wurde die Bronchokonstriktion erheblich gehemmt. Diese widersprüchlichen Ergebnisse bedürfen noch weiterer Abklärung.

3.2.3. MK 447

Die zweite Tabelle und Abbildung 16 zeigen die Wirkung von MK 447 auf die Bronchokonstriktion während des asthmatischen Anfalls. Aus den Werten ist ersichtlich, daß MK 447 die Bronchokonstriktion deutlich hemmt. Auch hier gibt der Parameter des Kompressionsvolumens die Veränderungen am empfindlichsten wieder.

3.2.4. H_1- gegen H_1H_2-Rezeptorenantagonismus

Aus den Werten von Tabelle 3 und Abbildung 17 kann abgelesen werden, daß bei kombinierter Anwendung von H_1- und H_2-Rezeptorenantagonisten eine deutliche protektive Wirkung gegenüber der alleinigen Anwendung eines H_1-Antagonisten erzielt wird. Wie bei den zwei vorhergehenden Testreihen ist die Signifikanz der Er-

gebnisse mit der Berechnung des Kompressionsvolumens am größten und übertrifft weit die Signifikanz der anderen Lungenfunktionsparameter.

Parameter der Bronchialobstruktion	Maximale Veränderungen der Parameter ($\bar{x} \pm 2s$) nach Allergenprovokation (5% OA) von 1o Tieren, vorbehandelt mit		Signifikanz der Unterschiede (ungepaarte Daten)
	ETYA	Lösungsmittel	
Kompressions-volumen (ml)	+ o,24 ± o,12	+ o,51 ± o,15	$p < o,o5$
Spez. Luftweg-leitfähigkeit	- o,1 ± o,o4	- o,13 ± o,o4	$p < o,4$
peak expiratory flow (ml/sec)	- 4,6 ± 1,4	- 5,7 ± 1,6	$p < o,6$
Quotient von In-spiration/Exspir.	- o,17 ± o,o7	- o,28 ± o,o8	$p < o,1$

Tabelle I: Empfindlichkeit der verschiedenen Parameter der Bronchialobstruktion, die die Wirkung von ETYA auf die Allergen-induzierte asthmatische Reaktion zeigen.

Parameter der Bronchialobstruktion	Maximale Veränderungen der Parameter ($\bar{x} \pm 2s$) nach Allergenprovokation (1% OA) von 9 Tieren, vorbehandelt mit		Signifikanz der Unterschiede (ungepaarte Daten)
	MK 447	NaCl-Lösung	
Kompressions-volumen (ml)	+ o,14 ± o,o7	+ o,45 ± o,14	$p < o,oo5$
Spez. Luftweg-leitfähigkeit	- o,o9 ± o,o3	- o,o9 ± o,o4	$p < o,9$
peak expiratory flow (ml/sec)	- 1,9 ± 1,1	- 2,3 ± 1,4	$p < o,7$
Quotient von Inspi-ration/Exspiration	- o,o7 ± o,o5	- o,23 ± o,16	$p < o,1$

Tabelle II: Empfindlichkeit der verschiedenen Parameter der Bronchialobstruktion, die die Wirkung von MK 447 auf die Allergen-induzierte asthmatische Reaktion zeigen.

Parameter der Bronchialobstruktion	Maximale Veränderungen der Parameter ($\bar{x} \pm 2s$) nach Allergenprovokation (5% OA) von 8 Tieren, vorbehandelt mit		Signifikanz der Unterschiede (ungepaarte Daten)
	H_1-Antagonist	H_1H_2-Antagonisten	
Kompressions-volumen	+ o,26 ± o,o9	+ o,o7 ± o,o5	p < o,o1
Spez. Luftweg-leitfähigkeit	- o,12 ± o,o5	- o,1 ± o,o4	p < o,7
peak expiratory flow (ml/sec)	- 3,9 ± 1,2	- 4,6 ± o,7	p < o,5
Quotient von Inspi-ration/Exspiration	- o,22 ± o,13	- o,13 ± o,1	p < o,4

Tabelle III: Empfindlichkeit der verschiedenen Parameter der Bronchialobstruktion, die die Wirkung von H_1-Antagonismus und kombiniertem H_1H_2-Antagonismus auf die Allergen-induzierte asthmatische Reaktion zeigen.

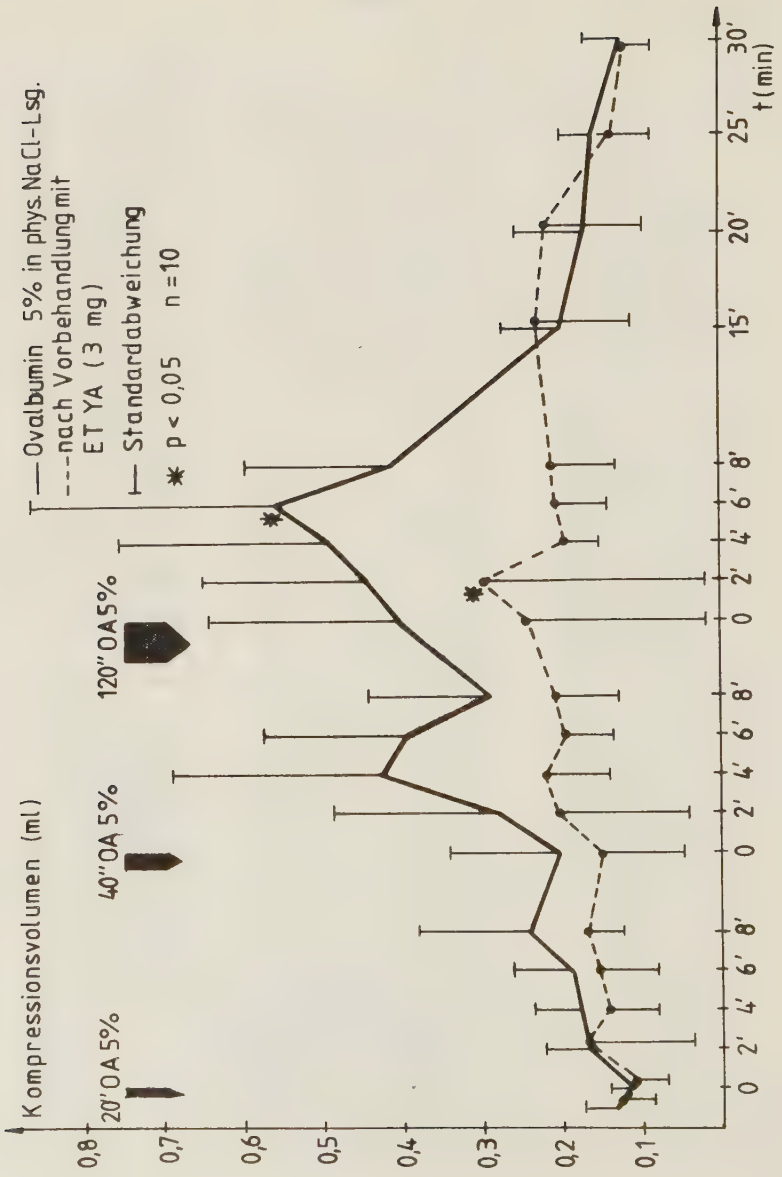

Abb.15: Wirkung von ET_4YA auf die Bronchokonstriktion von 1o Versuchstieren nach Ovalbumin-Provokation

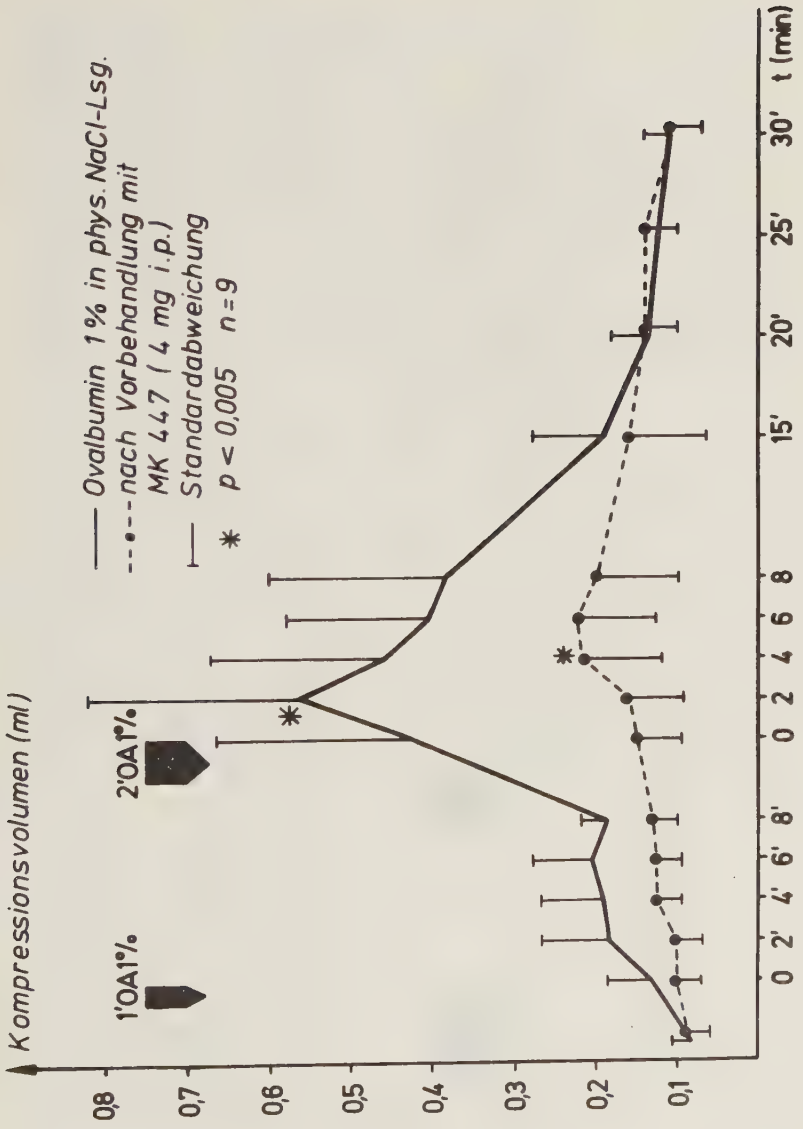

Abb.16: Wirkung von MK 447 auf die Bronchokonstriktion von 9 Versuchstieren nach Ovalbumin-Provokation

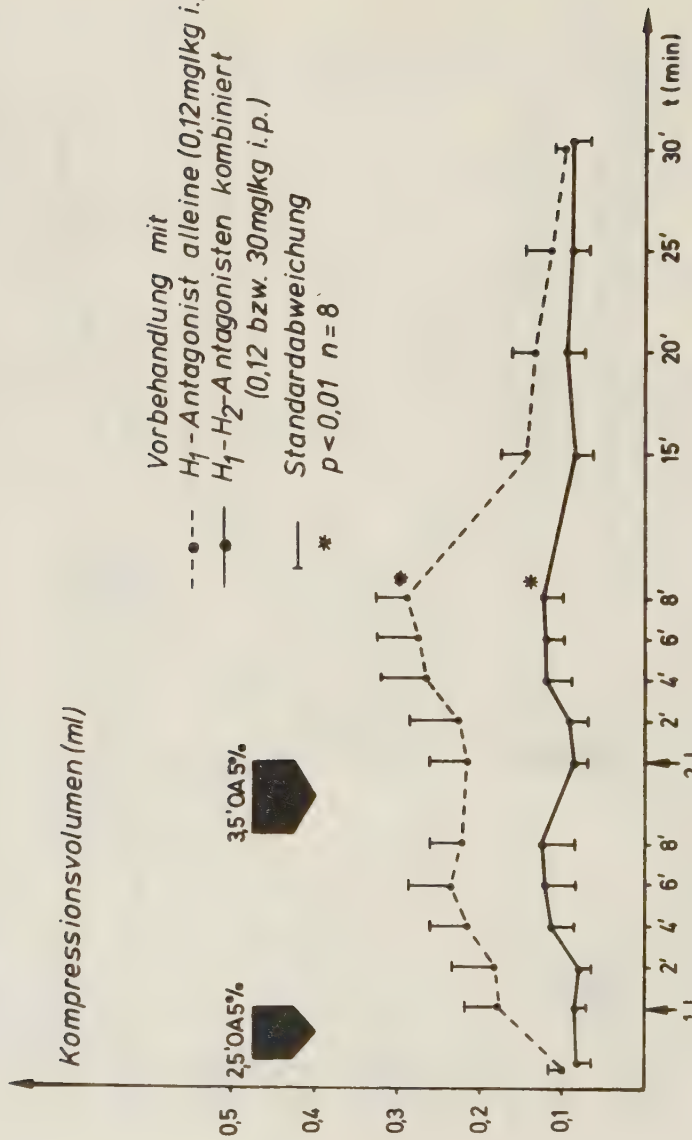

Abb.17: Wirkung von H_1H_2-Antagonismus gegen H_1-Antagonismus auf die Bronchokonstriktion von 8 Versuchstieren nach Ovalbumin-Provokation

3.3. Analyse der XY-Schreiber-Kurven

3.3.1. Inspiratorischer Stridor

In der Pathophysiologie der Lungenfunktion unterscheidet man einen inspiratorischen von einem exspiratorischen Stridor. Der erstere wird hervorgerufen durch eine Verlegung der oberen Atemwege, z.B. bei Diphterie oder Tracheomalazie. Ein inspiratorischer Stridor kann künstlich provoziert werden, wenn man den Hals des Versuchstieres einschnürt. Wie Abbildung 18 a zeigt, ist dabei der inspiratorische Anteil der Atemschleife verändert.

3.3.2. Exspiratorischer Stridor

Im Gegensatz dazu stehen die Veränderungen, die durch einen exspiratorischen Stridor hervorgerufen werden (siehe Abb.18 b). Diese finden wir bei einer Obstruktion der tiefen Atemwege, wie es z.B. bei Asthma bronchiale der Fall ist. Die Atemschleife weist hier charakteristische Veränderungen in ihrem exspiratorischen Anteil auf. Legt man durch die Umschlagspunkte der Atemschleife eine 45°-Linie, so kann man sofort sehen, ob etwaige Kurvenveränderungen durch inspratorischen oder exspiratorischen Stridor bewirkt werden.

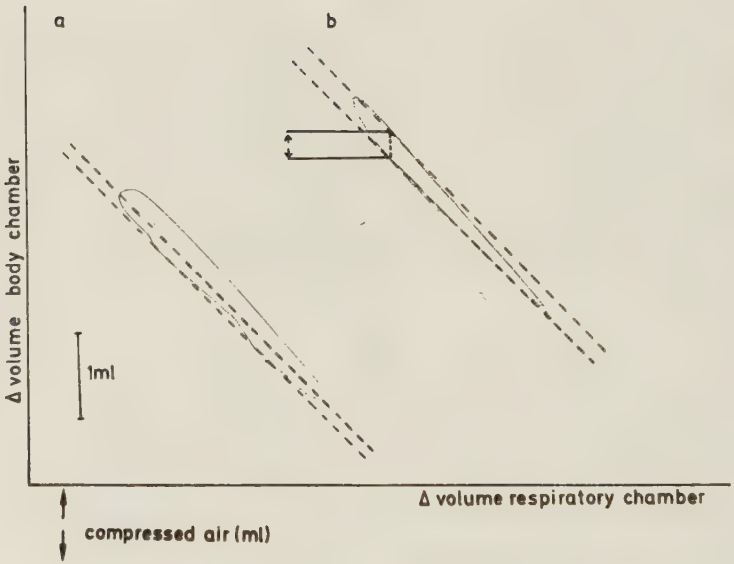

Abb.18: Unterschiedliche Auswirkung einer vorwiegend inspiratorischen (a) und einer vorwiegend exspiratorischen (b) Atemwegsobstruktion auf die Atemschleife.

Auch bei Veränderungen des exspiratorischen Schleifenanteils gibt es verschiedene Typen, von denen Abbildung 19 drei zeigt. In Kurve a liegt die größte Abweichung von der 45°-Linie gleich zu Beginn der Exspiration,

in Kurve b endexspiratorisch. Kurve c zeigt einen Intermediärtyp. Wir konnten bisher noch nicht die einzelnen Veränderungen spezifischen Lungenabschnitten zuordnen. Vergleicht man diese Beobachtungen mit den Ergebnissen der sog. "closing volume-Methode" (11,38), so erscheint es wahrscheinlich, daß die Obstruktion der tiefen Atemwege durch Kurve a repräsentiert wird. Kurve c dürfte eher einer Verlegung von oberen Atemwegen entsprechen. Es muß jedoch noch untersucht werden, ob der Zeitverlauf der Abweichungen der Atemschleife den einzelnen Phasen der "closing volume-Methode" entspricht.

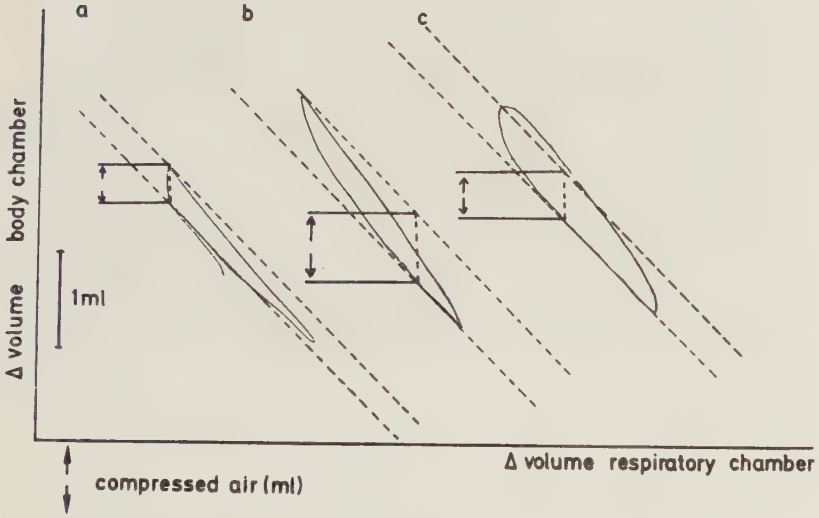

Abb.19: Drei verschiedene Typen von Veränderungen des exspiratorischen Anteils der Atemschleife.

IV. DISKUSSION

4.1. Bisherige Lungenfunktionsmessungen an Versuchstieren

Für die Beurteilung der Lungenfunktion bei Versuchstieren wurden schon mehrere Methoden entwickelt.

4.1.1. Überlaufmethode

Eine der ersten war die Überlaufmethode nach Konsett und Rössler (23), die von Gardiner weiterentwickelt wurde (14). Den anästhesierten Tieren wird eine Trachealkanüle gelegt, die an eine Beatmungspumpe angeschlossen ist. Bei konstantem Druck der Pumpe bewirkt eine Erhöhung des Atemwegswiderstandes, daß überschüssige Luft, die nicht zur Lungenblähung nötig ist, über einen Abflußhahn entweicht und mit einem Pneumotachographen gemessen werden kann. Je höher der Atemwegswiderstand ist, desto größer ist auch der Anteil an Luft, der die Lungen nicht mehr passiert. Es ist bei dieser Methode jedoch schwierig, pathologische Reaktionen bei Bronchokonstriktion von normaler Atemtätigkeit zu unterscheiden. Die Tiere müssen für diesen Versuch vorher vagotomiert werden.

Menassé entwickelte eine Methode, wobei er die Tiere betäubt und trachealkanüliert (29). Die Trachealkanüle wird dann mit einem Pneumotachographen verbunden und so die Atmung registriert.

4.1.2. Ganzkörperplethysmographie mit Trachealkanülierung

In anderen Versuchsanordnungen wird für die Messung der Atemmechanik ein Ganzkörperplethysmograph verwendet.

Die Ableitung erfolgt bei Gjuris (12) und Koller (22) über eine Trachealkanüle, die dem Tier in Narkose gelegt wird.

4.1.3. Plethysmographie mit Pleurakatheter

Bei der Methode, die Amdur und Mead entwickelten (2), wird der intrapleurale Druck durch einen Katheter ab-

geleitet, der in den Pleuraspalt eingeführt wird. Dieser wird ständig von Flüssigkeit durchspült. Der Katheter verstopft jedoch sehr leicht oder wird vom Tier herausgerissen. Es besteht auch die Gefahr, daß dabei die Lunge anpunktiert wird. Aus zwei ermittelten Kurven (Atemzugsvolumen mit Ganzkörperplethysmograph, Pleuradruck mit Katheter) kann die Compliance berechnet werden.

4.1.4. Ganzkörperplethysmographie mit zwei Kammern

Johanson und Pierce (19) verwendeten für ihre Messungen einen Ganzkörperplethysmographen mit zwei Kammern zur direkten Bestimmung der spezifischen Luftwegleitfähigkeit. Die beiden Kammern sind durch eine Wassermanschette getrennt, die um den Kopf des Versuchstieres, in diesem Fall Ratten, zu liegen kommt. Zur Messung wird die Manschette aufgepumpt. Vor Beginn des Versuches müssen die Tiere narkotisiert werden.

4.1.5. Ganzkörperplethysmographie mit Berechnung des Kompressionsvolumens

Wir verwandten für unsere Versuche einen Ganzkörperplethysmographen, der aus zwei Kammern besteht. Diese sind wie bei Johanson und Pierce (19) durch eine Wassermanschette getrennt, die um den Kopf des Versuchstieres, bei unseren Experimenten Meerschweinchen, aufgepumpt wird. Zusätzlich zu den Parametern spezifische Luftwegleitfähigkeit, (peak) expiratory flow, Atemfrequenz und dem Quotienten Inspiration/Exspiration führten wir das Kompressionsvolumen als empfindlichsten Parameter zur Beurteilung der bronchialen Obstruktion ein.

4.2. Vorteile und Schwierigkeiten der neuen Methodik

4.2.1. Wahl des Versuchstieres

Johanson und Pierce (19) verwandten ebenso wie Gordon und Pistorius (16,17) den von ihnen entwickelten Plethysmographen für Versuche mit Ratten. Wir nahmen einige Veränderungen an der Trennvorrichtung vor, sodaß der Apparat geeignet war für die Verwendung von Meerschweinchen.

Patterson und Mitarbeiter stellten ihre Versuche an Rhesusaffen an (32,33).

Es wurden und werden auch zahlreiche in vitro-Versuche vorgenommen. Dazu verwendet man kontraktiles Gewebe von Meerschweinchen oder Ratten, z.B. Trachea oder Ileum, oder Mastzellen aus Rattenperitoneum. Die Atemfunktion als Ganzes kann jedoch nur in vivo getestet werden.

4.2.2. Vorteile der Methodik

Mit unserer Methodik kann man die Atmung der Versuchstiere unter annähernd physiologischen Bedingungen registrieren. Es ist weder nötig, eingreifende Operationen vor Versuchsbeginn vorzunehmen, noch müssen die Tiere narkotisiert oder sediert werden. Dies ist besonders bei der Testung von Medikamenten von Bedeutung, da keine gegenseitige Beeinflussung in der pharmakologischen Wirkung eintreten kann.

Die Tiere können über einen Zeitraum von Stunden kontinuierlich getestet werden. Die Messungen können beliebig oft vorgenommen werden. Das gleiche Tier kann

für mehrere Experimente verwendet werden. So kann man die Wirkung eines Medikamentes am besten erproben, da man die Reaktion eines Tieres mit und ohne Medikament direkt vergleichen kann.

4.2.3. Mögliche Fehlerquelle

Eine Fehlerquelle ist in der Methodik enthalten, die jedoch bei einiger Vorsicht vermieden werden kann. Wenn die Tiere im Gerät sehr unruhig sind, steigt ihre Atemfrequenz stark an. Der Schreiber am XY-Gerät kann den Druckänderungen nur bis zu einer bestimmten Atemfrequenz folgen. Die kritische Grenze liegt bei 12o Atemzügen/min. Liegt die Atemfrequenz über dieser Schwelle, entstehen sogenannte "Hysteresiskurven" (siehe Abb.2o). Diese sind eliptisch verbreitert, obwohl keine Bronchokonstriktion vorliegt. Im Unterschied zu den Schleifen bei tatsächlich bestehender Atemnot ist bei den Hysteresiskurven der inspiratorische und der exspiratorische Anteil in gleicher Weise betroffen und die Kurven weichen auch nicht von der 45°-Linie ab.

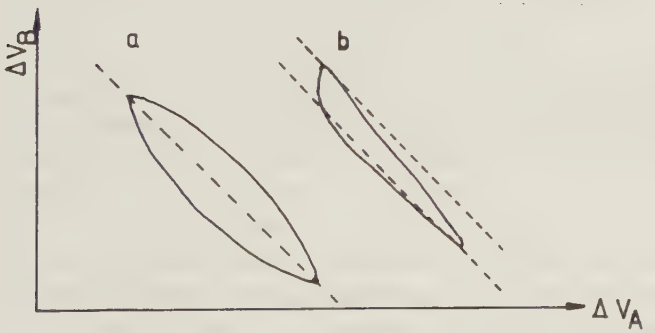

Abb.2o: Hysteresiskurve (a) und Kurve einer echten Bronchokonstriktion (b).

Auf dem 3-Kanal-Schreiber kann während der Messungen die Atemfrequenz ständig kontrolliert werden. So ist es leicht möglich, diese falsch positiven Werte aus den Berechnungen auszuschließen. Im Allgemeinen verhalten sich die Tiere im Plethysmographen jedoch so ruhig, daß diese Fehlerquelle nicht zum Tragen kommt. Durch eine technische Verbesserung der Aufzeichnungsgeräte oder durch Verwendung eines Oszilloskops könnte dieser Schwachpunkt in der Methodik beseitigt werden.

Der Effekt der Hysteresiskurven kann auch mit der Eichpumpe imitiert werden. Ab einer Frequenz von 12o/min beginnen sich die Eichgeraden auszubuchten und beschreiben eine regelmäßige Elipse, deren Querdurchmesser mit steigender Frequenz zunimmt (siehe Abb.21).

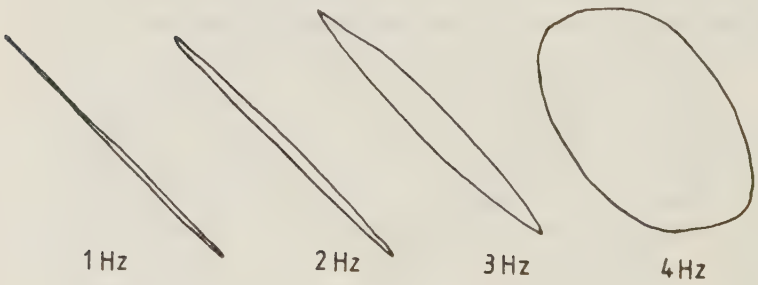

Abb.21: Mit der Eichpumpe imitierte Hysteresiskurven; ab einer Frequenz von 2 Hz beginnen sich die Atemschleifen auszubuchten.

4.2.4. Vorteile der Auswertung

Zur Bewertung der Atemfunktion übernahmen wir die Berechnung der spezifischen Luftwegleitfähigkeit der Arbeit von Johanson und Pierce (19). Die Messung dieses Parameters korreliert gut (r = o,78) mit den Messungen anderer Parameter, die durch invasive Methoden erzielt wurden.

Wir führten den Parameter "Kompressionsvolumen" neu in die Auswertung ein, welcher direkt von der Atemschleife abgelesen werden kann. Diese erhält man, indem man das Atemzugsvolumen aus der Kopfkammer gegen die atemabhängigen Volumenänderungen aus der Körperkammer aufträgt, die durch die Thoraxexkursionen bedingt sind. Der Betrag des Kompressionsvolumens kann ohne komplizierte Umrechnung aus der Abweichung des exspiratorischen Kurvenanteils von der 45^{o}-Linie durch die Umschlagspunkte der Atemschleife abgelesen werden. Er entspricht dem Volumen an intrapulmonaler Luft, das komprimiert wird, bevor der Atemwegswiderstand überwunden wird. Mit steigendem Widerstand nimmt auch der Betrag des Kompressionsvolumens zu.

In unseren pharmakologischen Versuchen verglichen wir Kompressionsvolumen und spezifische Luftwegleitfähigkeit miteinander. Aus unseren Berechnungen ergab sich, daß der Parameter Kompressionsvolumen um mehr als das Zehnfache empfindlicher die Bronchialobstruktion wiedergab als der Parameter spezifische Luftwegleitfähigkeit. Darüber hinaus ist die Berechnung des Kompressionsvolumens einfach und kann direkt von der Atemschleife abgelesen werden. Die Berechnung der spezifischen

Luftwegleitfähigkeit ist erst durch kompliziertes Ausmessen und Umrechnen aus den Kurven des 3-Kanal-Schreibers möglich.

Aus der Form der Atemschleife kann man unterscheiden zwischen vorwiegend inspiratorischer oder exspiratorischer Atemwegsobstruktion. Es ist eventuell auch möglich, zwischen "large" und "small airway disease" zu unterscheiden. Dazu sind aber noch genauere Formanalysen der Atemschleifen nötig, da noch nicht bewiesen ist, daß der Zeitverlauf der Atemschleifen mit dem Zeitverlauf der Kurven nach der "closing volume-Methode" korreliert. Möglicherweise kann man dann jeden Punkt auf der Atemschleife dem entsprechenden Lungenabschnitt zuordnen.

4.3. Lungenfunktionsmeßmethoden beim Menschen

4.3.1. Spirometrie

In der menschlichen Lungenfunktionsmessung wird die Spirometrie wohl am häufigsten verwandt (11,38). Sie gibt statische und dynamische Lungenvolumina an. Ihr Vorteil liegt in der leichten Handhabung. Von Nachteil ist, daß die Messungen nicht bei physiologischen sondern bei forcierten Atemmanövern vorgenommen werden. Dazu ist die Mitarbeit des Probanden erforderlich. Diese Art von Experimenten kann deshalb nur an Menschen und nicht an Versuchstieren vorgenommen werden. Der Proband hat selbst Einfluß auf die Meßergebnisse und kann diese willkürlich verfälschen. Darüberhinaus kann durch forcierte Atemmanöver ein akuter Asthmaanfall ausgelöst werden ("Spirometrie-Asthma").

4.3.2. Pneumotachographie

Eine weitere Methode in der menschlichen Lungenfunktionsdiagnostik ist die Pneumotachographie nach Fleisch, die 1925 entwickelt wurde. Hier wird der Luftstrom am Mund gemessen. Diese Methode neigt jedoch zu Ungenauigkeiten, die durch Widerstandsänderungen am Pneumotachographen entstehen.

4.3.3. Ganzkörperplethysmographie

Die klinisch relevanteste und genaueste Methode stellt heute die Ganzkörperplethysmographie dar. Sie wurde in den 5oer und 6oer Jahren durch Arbeitskreise von Dubois und Mead eingeführt und erlaubt eine exakte Bestimmung des bronchialen Strömungswiderstandes. Der Proband sitzt in einer luftdicht abgeschlossenen Kammer und atmet über einen Pneumotachographen Kammerluft aus und ein. Dabei wird die Atemstromstärke registriert.

Um einen Atemzug zu ermöglichen, muß sich der Alveolarraum und damit der Thorax ausdehnen, sodaß ein intrathorakaler Unterdruck entsteht. Die Druckänderung im Alveolarraum teilt sich über die Thoraxwand auf die Meßkammer mit, wo dann der resultierende Druck registriert wird.Die Messung erfolgt gegen das geschlossene Atemventil. Die registrierten Druckwerte (Alveolardruck = Munddruck, Kammerdruck) werden gegeneinander aufgetragen. Dabei resultiert eine Gerade, deren Steigung dem Verhältnis $\Delta p_{Alv.} / \Delta p_{Kammer}$ entspricht.

Die Berechnung der Resistance, des Atemwegswiderstandes, erfolgt aus dem Verhältnis der Steigung der Verschlußdruckkurve zur Steigung der Druckströmungskurve ($R=\Delta p_{Alv}/\dot{V}$)

Die Registrierung erfolgt über einen XY-Schreiber, der die typischen Kurvenverläufe liefert. Bei normalen Strömungsverhältnissen ergibt sich eine Gerade, die bei erhöhter Strömungsgeschwindigkeit S-förmig verläuft. Bei bronchialer Obstruktion ist die Kurve stärker zur Abszisse geneigt, während sich bei inhomogener Ventilation ovale, schleifenförmige oder keulenförmige Kurven ergeben, die keinen konstanten Nullpunkt besitzen.

Die Vorteile dieser Methode liegen erstens darin, daß die Messungen unter physiologischen Bedingungen bei ruhiger Atmung beliebig oft vorgenommen werden können. Zum Zweiten kann neben der Resistance auch das intrathorakale Gasvolumen bestimmt werden. Dies ist besonders von Bedeutung bei der Obstruktion der kleinen Atemwege.

4.3.4. Closing volume

Ein weiterer Parameter der Lungenfunktion ist die Bestimmung des sog. Closing volume, das entsteht, wenn sich endexspiratorisch basale Luftwege verschließen.

Die Messung kann mit Hilfe der Bolusmethode vorgenommen werden. Dazu wird ein kleines Volumen eines Inertgases eingeatmet, das hauptsächlich in die Lungenspitzen gelangt. Während der Exspiration wird die Gaskonzentration kontinuierlich registriert, wobei sich vier Phasen ergeben.

Zunächst wird die Totraumluft abgeatmet, in der sich kein Inertgas befindet. Die zweite Phase besteht aus Mischluft mit steigender Konzentration des Gases. In der folgenden Plateauphase erfolgt die Exspiration vornehmlich aus basalen Lungenbereichen. Im Übergang zu Phase vier erfolgt ein steiler Anstieg der Gaskonzentration, da die peripheren Alveolen mit geringer Gaskonzentration bereits verschlossen sind.

An Stelle der Bolusmethode kann auch die Stickstoffmethode verwendet werden. Hier wird eine Vitalkapazität Sauerstoff eingeatmet und während der Ausatmung der Stickstoffgehalt registriert. Der Kurvenverlauf mit den vier typischen Phasen entspricht der Bolusmethode, da der Sauerstoff hauptsächlich in die basalen Lungenabschnitte geatmet wird und dort zu einer größeren Verdünnung des Stickstoffes führt. Bei endexspiratorischem Verschluß der basalen Luftwege steigt somit die Stickstoffkonzentration an. Die klinische Verwendbarkeit dieser Methode ist jedoch eingeschränkt, weil sich bei deutlicher Atemwegsobstruktion Phase vier nicht mehr sichtbar gegen Phase drei abgrenzen läßt. Es bestehen auch große intra- und interindividuelle Schwankungen der Meßwerte.

4.3.5. Maximale exspiratorische Flow-Volumen-Kurve

Die Aufzeichnung der maximalen exspiratorischen Flow-Volumen-Kurve liefert neben quantitativen Aussagen eine visuelle Darstellung des Gesamtbildes der Ventilationsreserven. Dazu werden das Thoraxgasvolumen auf der Abszisse und das Atemzeitvolumen auf der Ordinate gegeneinander aufgetragen. Bei normalen Atemverhältnissen verläuft die Kurve konkav zur Abszisse, während bei obstruktiven Erkrankungen der absteigende Kurvenast konvex verläuft. Die Schwierigkeit der Methodik liegt darin, objektive Normalwerte zu erhalten. Als Maß wird der MEF 50% (maximaler exspiratorischer Flow bei 50% der Vitalkapazität) verwendet (11,38).

4.4. Pharmakologische Ergebnisse

4.4.1. Prostaglandinkatabolismus

Mit Hilfe der beschriebenen Meßmethode wurden verschiedene Substanzen getestet, die in den Mechanismus des Arachidonsäurekatabolismus und der Prostaglandinsynthese eingreifen. Prostaglandine sind Regulatoren, sog. Autakoide, der Zellreagibilität und fungieren als interzelluläre Transmitter. Als sekundäre Mediatoren haben sie Einfluß auf die asthmatische Reaktion. Es sind verschiedene Substanzen bekannt, die in diesen Wirkungsmechanismus eingreifen, und die in einem kurzen Exkurs erläutert werden sollen.

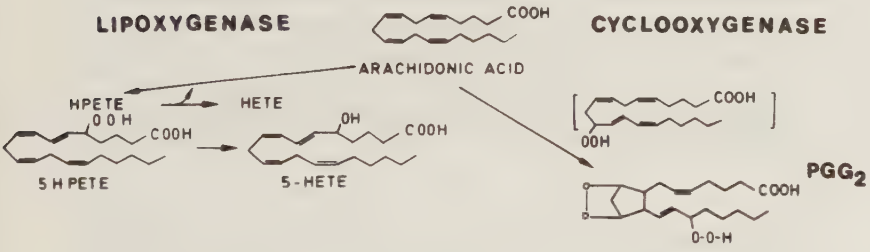

Abb.22: Schematische Darstellung des Arachidonsäurekatabolismus

Die Arachidonsäure, die aus Phospholipiden der Zellmembran abgespalten wird, wird auf zwei Abbauwegen metabolisiert. Der Zyklooxygenaseweg führt zur Bildung der Endoperoxide PGG und PGH, die hochwirksam und wichtig für die entzündliche Reaktion sind. Aus diesen erfolgt die Umwandlung zu den Prostaglandinen PGE, PGF, PGD, Prostazyklin und den Thromboxanen. Diese Substanzen unterscheiden sich in ihrer Wirkung auf das Bronchialsystem. Während PGE bronchodilatatorisch wirkt, führen PGF, PGD und TxA zu Bronchokonstriktion.

Die Wirksamkeit der bekannten nicht-steroidalen Entzündungshemmer beruht überwiegend auf einer Hemmung der Zyklooxygenase. Glukokortikoide greifen schon eine Stufe früher ein. Sie hemmen die Phospholipase, welche die Arachidonsäure aus der Zellmembran freisetzt (18).

Der zweite Abbauweg der Arachidonsäure erfolgt über die Lipoxygenase. Hierbei entstehen monohydroxylierte eicosatetraenoische Säuren. Aus 5-hydroperoxy-eicosatetraenoic acid (5-HPETE) entstehen 5-hydroxy-eicosatetraenoic acid (5-HETE) und die Leukotriene. Diese sind identisch mit SRSA und wirken bronchokonstriktorisch (14,34).

4.4.2. ETYA gegen Kontrolle

ETYA ist ein Methylierungsprodukt der Arachidonsäure und hemmt deren beide Abbauwege. Dadurch wird neben der Bronchokonstriktion auch die Migration und Chemotaxis der eosinophilen und neutrophilen Granulozyten und die

Degranulierung der Basophilen blockiert (15,31,35). Es gibt widersprüchliche Ergebnisse über die Wirkung von ETYA auf die Histaminfreisetzung und die Produktion von Prostaglandinen und SRSA in verschiedenen in-vitro-Untersuchungen (9,36).

Patterson zeigte bei seinen in-vivo-Experimenten mit Rhesusaffen, daß ETYA die Arachidonsäure-induzierte Bronchokonstriktion hemmt (32).

Aus unseren Versuchen ergab sich, daß ETYA eine mäßige, aber signifikante Wirkung auf die Allergen-induzierte bronchiale Obstruktion bei Meerschweinchen ausübt. Die Abschwächung der asthmatischen Reaktion erzielten wir mit einer Dosierung von 9 mg/kg ETYA.

Ebenso wie die tetraynoischen Säuren hemmen auch die triynoischen Säuren, besonders 5,8,11-eicosatriynoic acid, den Arachidonsäurekatabolismus und die Bildung von Prostaglandinen (1o,13). ET_3YA soll jedoch im Gegensatz zu ET_4YA selektiv den Lipoxygenaseweg blockieren (37).

Wir konnten nicht, wie erwartet, eine stärkere protektive Wirkung auf die Bronchialobstruktion feststellen.

4.4.3. MK 447 gegen Kontrolle

Sowohl bei der Umwandlung von HPETE zu HETE, wie auch bei der Bildung von PGH_2 aus PGG entstehen Sauerstoff- und Hydroxyl-Radikale. MK 447 ist ein Radikalfänger, der diese Radikale bindet (24,25,26). Dadurch wird eine Feed-back-Hemmung der Zyklooxygenase durch die Radikale verhindert und die Umwandlung von PGG, das für die ent-

zündliche und asthmatische Reaktion verantwortlich ist, zu PGH beschleunigt (8,3o).

In unseren Experimenten zeigte sich, daß MK 447 neben dieser entzündungshemmenden auch eine antiasthmatische Wirkung besitzt. Seine protektive Wirkung ist noch grösser als die von ETYA. In einer Dosierung von 1o mg/kg hemmt es signifikant die Allergen-provozierte Bronchialobstruktion bei Meerschweinchen.

4.4.4. H_1- gegen H_1H_2-Antagonismus

Die Rolle des Histamins als primärer Mediator in der anaphylaktischen Reaktion ist in zahlreichen Experimenten erforscht worden. Die zwei verschiedenen Arten der Histaminrezeptoren besitzen unterschiedliche, z.T. antagonistische Wirkungsmechanismen auf die verschiedenen Organsysteme (1,7,2o,21,39). Mit Hilfe spezifischer Rezeptorenblocker konnte auch der Einfluß auf die Prostaglandinsynthese erforscht werden. So vermindern H_1-Rezeptorenblocker die Synthese von PGF, H_2-Blocker die von PGE (28).

Über die Wirkung von H_2- bzw. kombinierter H_1H_2-Blockierung auf die allergische Reaktion gibt es einige widersprüchliche Ergebnisse (3,6,7,21,27).

Wir verglichen in unseren Versuchen die asthmatische Reaktion der Meerschweinchen nach der Gabe von H_1-Rezeptorenblockern und kombinierter H_1H_2-Blockade. Es zeigte sich eine verstärkte protektive Wirkung bei zusätzlicher Gabe von Cimetidin. Durch die gleichzeitige Blockierung von H_1- und H_2-Rezeptoren wird die Bronchokonstriktion deutlich gemildert.

Mit Hilfe unserer Versuche gelang es uns, eine wirkungsvolle Methodik zur Messung der Lungenfunktion bei Meerschweinchen zu erarbeiten. Die Bodyplethysmographie ist auch in der menschlichen Lungenfunktionsdiagnostik die aussagekräftigste Methode. Hier könnte mit unserer Auswertungstechnik ein Fortschritt in der Genauigkeit der Meßergebnisse erzielt werden. Wir lesen das Ausmaß der Bronchialobstruktion direkt aus der Kurve ab, ohne Zuhilfenahme eines Umrechnungsfaktors. So werden die Fehlerrate und Streubreite der Ergebnisse eingeschränkt, die durch Verwendung eines Multiplikators bei Umrechnungen zwangsläufig entstehen. Deshalb wird der nächste Schritt sein, unsere Meßtechnik in der menschlichen Lungenfunktionsdiagnostik zu erproben.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die hier beschriebene Methode basiert auf der Ganzkörperplethysmographie. Der Apparat besteht aus zwei Kammern (A=Kopfkammer, B=Körperkammer), die durch eine wassergefüllte Manschette luftdicht voneinander getrennt sind. Die Manschette wird um den Kopf des Versuchstieres aufgepumpt, welches sich in einen Schlitten eingespannt in der Körperkammer befindet. Die Versuche wurden mit Meerschweinchen gleichen Gewichts und Alters unter konstanten Gasbedingungen vorgenommen:
Temperatur 30°C, 100% relative Luftfeuchtigkeit, gleiches Luftvolumen in beiden Kammern.
Volumenänderungen in der Kammer (ΔV_A, ΔV_B) werden mittels Druckabnehmern kontinuierlich registriert. Der Atemfluß wird berechnet durch Differenzierung von ΔV_A gegen die Zeit. Die drei Parameter ΔV_A, ΔV_B und Atemfluß ermöglichen die Berechnung von Atemfrequenz, dem Quotienten Inspiration/Exspiration, dem peak expiratory flow und der spezifischen Luftwegleitfähigkeit.

Zusätzlich führten wir einen neuen Parameter zur Berechnung der Bronchialobstruktion ein. Wir tragen auf einem XY-Schreiber ΔV_A gegen ΔV_B auf. Daraus resultiert eine in sich geschlossene Atemschleife, deren umfahrene Fläche dem Ausmaß der Bronchialobstruktion entspricht. Aus dieser Schleife lesen wir den Parameter "Kompressionsvolumen" ab. In unseren Versuchen erwies sich dieser Parameter mehr als zehnmal so empfindlich wie andere Meßmethoden der Bronchialobstruktion.

Wir benutzten diese neue Technik bei der Durchführung pharmakologischer Studien mit eicosatetraynoic acid (ETYA), 2-aminomethyl 4-t-butyl-6-iodophenol (MK 447 = Radikalfänger), dem H_1-Antagonisten Clemastin und dem H_2-Antagonisten Cimetidin. Bei der Allergenprovokation der Versuchstiere beobachteten wir eine leichte protektive Wirkung von ETYA, gegeben als Aerosol (3 mg) und eine verstärkte Wirkung von MK 447 (4 mg i.p.). Kombinierter H_1H_2-Antagonismus war weit effektiver als H_1-Antagonismus alleine bei der Verminderung der Allergen-induzierten Bronchialobstruktion.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AKSULU, H.E.; ERCAN, Z.S.; TÜRKER, R.K.: A comparative study with impromidine (SKF 92676), a potent agonist for histamine H_2-receptors.
Agents and Actions 9,5/6: 461-466 (1979)

2. AMDUR, M.O.; MEAD, J.: Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs.
Am. J. Physiol. 192: 364-368 (1958)

3. AVELLA, J.; BINDER, H.J.; MADSEN, J.E.; ASKENASE, P.W.: Effect of H_2-receptor antagonists on delayed hypersensivity.
The Lancet: 624-626 (1978)

4. BURDEN, D.T,; PARDES, M.W.; GARDINER, D.G.: Effect of ß-adrenoceptive blocking agents on the response to bronchoconstrictor drugs in the guinea-pig air overflow preparation.
Br. J. Pharmac. 41: 122-131 (1971)

5. DORSCH, W.; WALDHERR, U.; ROSMANITH, J.: Continuous recording of intrapulmonary "compressed air" as a sensitive noninvasive method of measuring bronchial obstruktion in guinea pigs.
Pflügers Arch. 391: 236-241 (1981)

6. DRAZEN, J.M.; VENUGOPALAN, C.S.; SOTER, N.A.: H_2-receptor mediated inhibition of immediate type hypersensitivity reactions in vivo.
Am. Rev. of Respir. Dis. 117: 479-484 (1978)

7. DUKOR, P.; KALLOS, P.; TRUKA, Z.; WAKSMAN, B.H.; DE WECK, A.L.: Histamine: its role in physiological and pathological processes. Monographs in Allergy 13: 35-56 (1978)

8. EGAN, R.W.; GALE, P.H.; BEVERIDGE, G.C.; PHILLIPS, G.B.; MARNETT, L.J.: Radical scavening as the mechanism for stimulation of PG cyclooxygenase and depression of inflammation by lipoic acid and sodium iodide. Prostaglandins 16,6: 861-869 (1978)

9. ENGINEER, D.M.; NIEDERHAUSER, U.; PIPER, P.J.; SIROIS, P.: Release of mediators of anaphylaxis: inhibition of PG synthesis and modification of release of SRS-A and histamine. Br. J. Pharmac. 62: 61-66 (1978)

1o. VAN EVERT, W.C.; NUGTEREN, D.H.; VAN DORP, D.A.: Inhibition of PG biosynthesis by 5,8,11-eicosatriynoic acid. Prostaglandins 15,2: 267-272 (1978)

11. FERLINZ, R.: Praktische Lungenfunktionsprüfung Thieme Stuttgart (1978)

12. GJURIS, V.B.; WESTERMANN, H. und E.: Über die Stimulierung der Atmung durch Bradykinin und Kallidin. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmac. 247: 429 (1964)

13. GOETZ, J.M.; SPRECHER, H.; CORNWELL, D.G.; PANGANAMALA, R.V.: Inhibition of PG biosynthesis by triynoic acids. Prostaglandins 12,2: 187-192 (1976)

14. GOETZL, E.J.: Mediators of immediate hypersensivity derived from arachidonic acid.
New Engl. Med. 2: 822-825 (198o)

15. GOETZL, E,J.; WELLER, P.F.; SUN, F.F.: The regulation of human eosinophil function by endogenous mono-hydroxy-eicosatetraenoic acids.
J. of Immunol. 124,2: 926-933 (198o)

16. GORDON, T.; PISTORIUS, D.: Tierexperimentelle Lungenfunktionsanalyse während Inhalation von Zinkoxydstaub.
Zbl. Bakt. Hyg., I.Abt. Orig. A 227: 116-12o (1974)

17. GORDON, T.; PISTORIUS, D.: Ein einfaches plethysmographisches System für Kleintiere zur Verlaufskontrolle bei Bestaubungsversuchen.
Silikosebericht Nordrhein-Westfalen, Bd. 1o: 2o3-2o6 (1974)

18. HIRATA, F.; SCHIFFMANN, E.; VENKATASUBRAMANIAN, K.; SALOMON, D.; AXELROD, J.: A phospholipase A_2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77,5: 2533-2536 (198o)

19. JOHANSON, W.G.; PIERCE, A.K.: A non invasive technique for measurement of airway conductance in small animals.
J. Appl. Physiol. 3o: 146-15o (1971)

2o. KALINER, M.: Human lung tissue and anaphylaxis: the effects of histamine on the immunologic release of mediators.
Am. Rev. Respiratory Dis. 118: 1o15-1o22 (1978)

21. KALLOS, P.; KALLOS, L.: Histamine and some other mediators of pseudo-allergic reactions. PAR, Involvement of Drugs and Chemicals 1: 28-55 (1980)

22. KOLLER, E.A.: Die Wirkung von Micoren auf Atmung und Blutdruck. Helv. Physiol. Acta. 20: 97 (1962)

23. KONSETT, H.; RÖSSLER, R.: Versuchsanordnung zur Untersuchung an der Bronchialmuskulatur. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. u. Pharmac. 195: 71 (1940)

24. KUEHL, F.A.; EGAN, R.W.; HUMES, J.L.; BEVERIDGE, G.C.; VAN ARMAN, C.G.: Evidence for a pivotal role of the endoperoxide, PGG_2, in inflammatory process
Intra-Science Symposium on the Biochemistry of PG's and Tx (1976)

25. KUEHL, F.A.; PURVIS, K.; CALANDRA, R.; NAESS, O.; ATCRAMADAL, A.; TORJESEN, P.A.; HANSSON, V.: Role of prostaglandin endoperoxide PGG_2 in inflammatory processes.
Nature 265: 170-173 (1977)

26. KUEHL, F.A.; HUMES, J.L.; HAM, E.A.; EGAN, R.W.; DOUGHERTY, H.W.: Inflammation: the role of peroxydase-derived products.
Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 6: 77-86 (1980)

27. LORENZ, W.; DOENICKE, A.: Histamine release in clinical conditions.
Mount Sinai J. of Medicine 45,3: 357-386 (1978)

28. MATHE, A.A.; HEDQVIST, P.; STRANDBERG, K.; LESLIE, C.A.: Aspects of PG-function in the lung.
New England Med. 296,15: 85o-855, 91o-914 (1977)

29. MENASSE, R.; FERRINI, P.G.; NIEDERHAUSER, U.; SZESZAK, J.: Influence of various anti-allergic agents in IG-E-mediated anaphylactic alterations of pulmonary function in rats.
Monogr. Allergy 14: 126-129 (1979)

3o. MERCK, SHARP and DOHME: Inflammation, a new hypothesis.
Exhibit at XIV Int. Congress of Rheumatology (1977)

31. O'FLAHERTY, J.T.; SHOWELL, H.J.; BECKER, E.L.; WARD, P.A.: Role of arachidonic acid derivates in neutrophil aggregation: a hypothesis.
Prostaglandins 17,6: 915-927 (1979)

32. PATTERSON, R.; HARRIS, K.; GREENBERGER, P.A.: Ionophore and arachidonic acid stimulation of airway responses in Rhesus monkeys.
J.Clin. Invest. 64: 49-55 (1979)

33. PATTERSON, R.; KELLY, J.F.: Animal models of the asthmatic state.
Ann. Rev. Med. 25: 53-67 (1974)

34. SAMUELSSON, B.; BORGEAT, P.; HAMMASTRÖM, S.; MURPHY, R.C.: Leucotrienes: a new group of biologically active compounds.
Adv. Prostaglandin Thromboxane Res. 6: 1-18 (198o)

35. SOBOTKA, A.K.; MARONE, G.; LICHTENSTEIN, L.M.:
Indomethacin, arachidonic acid metabolism
and basophil histamine release.
Monogr. Allergy 14: 285-287 (1979)

36. SULLIVAN, T.J.; PARKER, C.W.: Possible role of
arachidonic acid and its metabolites in
mediator release from rat mast cells.
Fed. Proc. 36: 5015-5020 (1977)

37. TOBIAS, L.D.; HAMILTON, J.G.: The effect of ET_4YA
on lipid metabolism.
Lipids 14,2: 181-193 (1979)

38. ULMER, W.T.; REICHEL, G.; NOLTE, D.: Die Lungenfunktion.
Thieme Stuttgart (1976)

39. WASSERMANN, S.: The mast cell: its diversity of
chemical mediators.
Int. J. Dermatol. 19,1: 7-17 (1980)

Herrn Professor Dr. med. H. Spieß danke ich herzlichst für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Dorsch für die Überlassung der Themas und die stets sehr hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung und Abfassung der Arbeit, sowie die hervorragende Betreuung während der experimentellen Untersuchungen.

Außerdem möchte ich mich bei Frl. B. Höckmeier sehr herzlich bedanken, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Lebenslauf

Name:	Ursula Waldherr
geb. am:	29. 04. 1957
in:	Lindkirchen/Kelheim
Eltern:	Josef Waldherr
	Maria Waldherr
Volksschule:	1963 - 1967 in Lindkirchen und Furth/Landshut
Gymnasium:	1967 - 1976 am Hans-Carossa-Gymnasium Landshut
Studium:	1976 - 1983 an der Ludwig Maximilians-Universität München
Prüfungen:	1978 ärztliche Vorprüfung
	1979 erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	1982 zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	1983 dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung